



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

## **GRADO EN MEDICINA**

### **TRABAJO FIN DE GRADO**

**El Albinismo: etiología y tipos. Nuevas perspectivas terapéuticas.**

Albinism: etiology and types. New therapeutic perspectives.

**Autor:** D. Héctor Basterrechea de Domingo

**Director/es:** D. Jesús Navas Méndez

**Santander, Junio 2019**

## **AGRADECIMIENTOS**

*A mi Tutor, Jesús Navas Méndez, por su apoyo y dedicación durante estos meses*

# ÍNDICE

<b>Resumen, Abstract</b>	<b>1</b>
<b>I. Introducción</b>	<b>2</b>
I.a. Melanocitos, melanogénesis y melaninas	2
I.b. Concepto y conjunto de enfermedades	5
I.c. Epidemiología general	6
I.d. Patogenia general	7
I.e. Tipos de albinismo	9
<b>II. Albinismo oculocutáneo</b>	<b>10</b>
II.a. Albinismo oculocutáneo tipo 1 (AOC1)	11
II.a.i. Etiopatogenia	11
II.a.ii. Diagnóstico	13
II.a.iii. Clínica	14
II.b. Albinismo oculocutáneo tipo 2 (AOC2)	17
II.b.i. Etiopatogenia	18
II.b.ii. Diagnóstico	19
II.b.iii. Clínica	20
II.c. Albinismo oculocutáneo tipo 3 (AOC3)	23
II.d. Albinismo oculocutáneo tipo 4 (AOC4)	24
<b>III. Albinismo ocular</b>	<b>28</b>
III.a. Etiopatogenia	28
III.b. Diagnóstico y clínica	29
<b>IV. Síndromes asociados</b>	<b>32</b>
IV.a. Síndrome de Hermansky-Pudlak (HPS)	32
IV.b. Síndrome de Chediak-Higashi (CHS)	34
IV.c. Síndrome de Griscelli-Prunieras (GS)	36
<b>V. Terapia actual</b>	<b>38</b>
V.a. Tratamiento Oftalmológico	39
V.b. Tratamiento Dermatológico	41
V.c. Seguimiento	42
<b>VI. Nuevas perspectivas terapéuticas</b>	<b>43</b>
VI.a. Técnica de edición genética: CRISPR-Cas	44
VI.b. Diagnóstico genético preimplantacional	46
<b>VII. Asociaciones de pacientes y familiares de albinos y su papel</b>	<b>48</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>50</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>51</b>

## Resumen

El albinismo es una condición genética relativamente frecuente a nivel mundial. Distinguimos dos tipos de albinismo fundamentalmente: el albinismo oculocutáneo, que presenta una herencia autosómica recesiva; y el albinismo ocular cuya herencia está ligada al cromosoma X. A pesar de que fenotípicamente el hallazgo más característico y que la sociedad asocia a esta enfermedad es la hipopigmentación de la piel, pelo y ojos; los hallazgos más limitantes y relevantes son los oftalmológicos. Hoy en día carece de tratamiento, y son atendidos por equipos multidisciplinares entre los que se incluyen: pediatras, profesores, psicólogos, oftalmólogos y dermatólogos. Las medidas que se adoptan son preventivas, en el caso de la protección frente a la exposición solar, o correctoras o para alivio sintomático en lo referente a los problemas oftalmológicos.

Las nuevas perspectivas terapéuticas, entre las que se encuentran la técnica de edición genética CRISPR-Cas o el diagnóstico genético preimplantacional son prometedoras en cuanto a una posible cura del albinismo en un futuro.

Las asociaciones y los gobiernos deben colaborar para acabar con el estigma y las supersticiones sobre el albinismo en determinadas regiones para erradicar la violencia y mejorar la calidad de vida de estas personas.

**Palabras clave:** melanogénesis, albinismo oculocutáneo, albinismo ocular, edición genética, CRISPR-Cas.

## Abstract

Albinism is a relatively common genetic condition worldwide. We can distinguish two main types of albinism: oculocutaneous albinism, which presents an autosomal recessive inheritance; and ocular albinism, whose inheritance is linked to the X chromosome. Although, phenotypically the most characteristic finding of albinism, which is also the one that society associates with this disease, is the hypopigmentation of the skin, hair and eyes; the most limiting and relevant findings are the ophthalmologic ones. There is not treatment at this time, and it is attended by multidisciplinary teams including: pediatricians, teachers, psychologists, ophthalmologists and dermatologists. The measures taken are preventive, in the case of protection against solar exposure, or corrective or for symptomatic relief in relation to ophthalmological problems.

The new therapeutic perspectives, which are the technique of genetic editing CRISPR-Cas and the genetic diagnosis preimplantation, are promising in terms of a possible cure of albinism in the future.

Associations and governments must work together to overcome the stigma and superstitions about albinism in certain regions which will help to end up the violence and improve the quality of life of these people.

**Key words:** melanogenesis, oculocutaneous albinism, ocular albinism, genetic edition, CRISPR-Cas.

## I. INTRODUCCIÓN

El objetivo que se planteó al iniciar este Trabajo de Fin de Grado fue realizar una revisión bibliográfica sobre los distintos tipos de albinismo, su tratamiento y las posibilidades terapéuticas que podrían estar disponibles en un futuro. Para la obtención de la bibliografía, que aparece recogida en su apartado correspondiente, hemos utilizado el motor de búsqueda PubMed de libre acceso a la base de datos MEDLINE de citas y resúmenes de artículos de investigación biomédica.

Antes de hablar del albinismo, vamos a comentar algunos aspectos que consideramos importantes sobre la melanogénesis y los tipos de melanina.

### I.a. Melanocitos, melanogénesis y melaninas

Los melanocitos son células especializadas en la síntesis de melanina, cuyas variaciones cuantitativas y cualitativas van a determinar la cantidad de pigmentación basal de la piel, pelo y ojos.

Los melanocitos derivan de la cresta neural (de origen ectodérmico y que se sitúa en la unión entre el ectodermo y el tubo neural) a partir de la octava semana de vida intrauterina en forma de melanoblastos.<sup>1</sup> Durante el desarrollo embrionario van a migrar a sus localizaciones finales transformándose en melanocitos: piel (capa basal de la epidermis), pelo (parte inferior del folículo piloso), ojos (iris, coroides y epitelio pigmentario de la retina) y oído interno.<sup>1,2</sup> También hay melanocitos en el sistema nervioso central (leptomeninges).<sup>1,2</sup>

Los melanocitos suponen entre un 5 y un 10% del total de células de la capa basal de la epidermis.<sup>3</sup> Se encuentran en una proporción de entre 1:4 a 1:10 con los queratinocitos, con los que guardan una estrecha relación.<sup>1</sup> El número de melanocitos permanece intacto en el albinismo.<sup>3</sup>

Los melanocitos tienen una morfología dendrítica<sup>2</sup> y en su citoplasma presentan unas organelas denominadas melanosomas, donde tiene lugar la melanogénesis (proceso de síntesis de la melanina) mediante una serie de reacciones enzimáticas que acaban produciendo pigmentos melánicos a partir de tirosina.<sup>1,2,3</sup>

La síntesis de los melanosomas comienza en los ribosomas de los melanocitos, donde se va a sintetizar la tirosinasa (Tyr), desde donde se dirige al retículo endoplásmico rugoso.<sup>1</sup> De ahí, por su cara *trans* va a pasar al aparato de Golgi, lugar en el que se acopla a una proteína de soporte y va a ser incluida dentro de una vesícula con membrana que se denomina melanosoma.<sup>1,2</sup> Durante su formación podemos reconocer cuatro estadios:

- Melanosoma tipo I: de forma esférica, también conocidos como premelanosomas.<sup>2</sup>

- Melanosoma tipo II: forma ovalada y con matriz filamentosa.<sup>2</sup> Se produce la activación de la tirosinasa para que en el estadio III comience la síntesis de melanina.<sup>1</sup>
- Melanosoma III: consta de depósitos opacos de melanina,<sup>2</sup> puesto que ya ha comenzado su síntesis.
- Melanosoma IV: tienen una actividad enzimática baja<sup>2</sup>, constan de grandes cantidades de melanina que los hace totalmente opacos al microscopio electrónico.<sup>1,2</sup>

Los melanosomas son transferidos a través de las prolongaciones citoplasmáticas de los melanocitos a los queratinocitos, donde se disponen en torno a su núcleo protegiéndolos de la radiación ultravioleta y pigmentan la piel.<sup>1</sup> En promedio, un melanocito transfiere melanosomas a 37 queratinocitos.<sup>1,2</sup>

La melanina es el principal factor de protección frente a la radiación ultravioleta, pero además participa en el desarrollo embriológico de las estructuras oculares y de las vías neuro-oculares.<sup>3</sup>

Las dos formas principales de melanina son la eumelanina y la feomelanina.<sup>1,2,3</sup> Existe un tercer tipo de melanina, la neuromelanina, que se localiza en distintas partes del sistema nervioso central.<sup>1</sup>

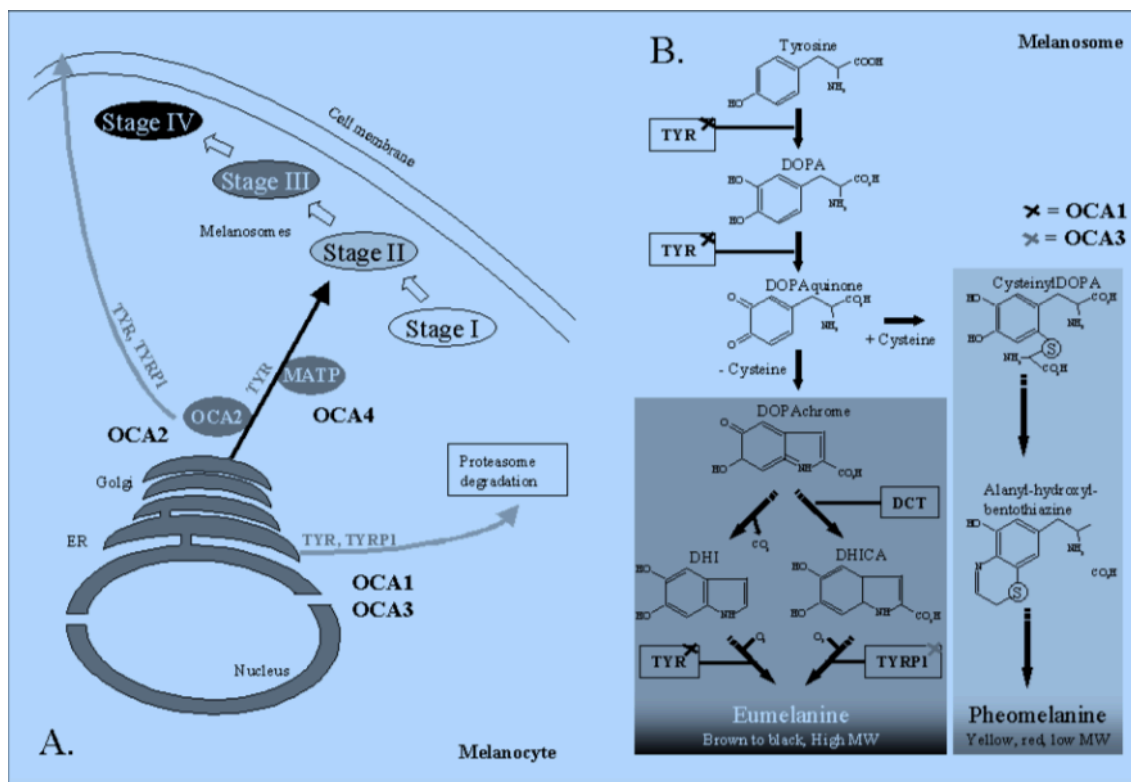
La eumelanina es un polímero del alto peso molecular, insoluble en la mayoría de los disolventes. Se localiza en la piel, el iris y el pelo. Aporta una pigmentación oscura que puede ser marrón o negra. Predomina en los individuos de piel oscura.

La feomelanina es un polímero rico en azufre y es soluble en medio básico. Tiene un color rojo-anaranjado-amarillo y se localiza en el pelo, piel e iris. Predomina en los individuos de piel clara.<sup>1,2,3</sup>

Ambos derivan de un precursor común, la DOPAquinona, que resulta de la oxidación de la tirosina por parte de la tirosinasa, que, como veremos más adelante, es el enzima limitante del proceso.<sup>2,3</sup>

La pigmentación de cada persona, por tanto, varía en función de la proporción de estos dos tipos de melanina. La relación entre la feomelanina y la eumelanina va a depender de la actividad de los enzimas de la melanogénesis y de la disponibilidad de tirosina y de compuestos azufrados. Estos factores definen el color constitucional (basal) de las personas, que va a verse modificado además por la radiación ultravioleta, que estimula la melanogénesis y el paso de los melanosomas a los queratinocitos ("bronceado").<sup>2</sup>

El efecto protector de la melanina se debe fundamentalmente a la eumelanina, que ejerce como una barrera, dispersando y absorbiendo la radiación ultravioleta. Absorbe los fotones emitidos y capta los radicales libres generados por la radiación ultravioleta, previniendo el daño en el ADN.<sup>2,3</sup> El efecto fotoprotector de la feomelanina es mucho menor. Hay estudios que sugieren que la feomelanina participa en el desarrollo del melanoma por mecanismos oxidativos del ADN.<sup>2</sup>



**Figura 1.** A) Esquema de la melanogénesis y los diferentes estadios de los melanosomas. B) Reacciones enzimáticas que tienen lugar en la melanogénesis diferenciando dos rutas en función de si se sintetiza eumelanina o feomelanina.<sup>4</sup>

La melanogénesis está regulada principalmente por la radiación ultravioleta, fundamentalmente por los UVB, que estimulan la síntesis de melanina y proporcionan fotoprotección, a diferencia del bronceado debido a los UVA, que es el resultado de la oxidación de la melanina y de los precursores.<sup>2,3</sup>

La hormona estimulante de los melanocitos (MSH) y la hormona adrenocorticotropa (ACTH), que derivan de la propiomelancortina secretada por la hipófisis, estimulan la melanogénesis y regulan el proceso. La melanocortina estimula la síntesis de eumelanina sobre la feomelanina.<sup>1,2</sup>

La síntesis de melanina consta de una serie de reacciones enzimáticas a partir de un precursor común, la tirosina.

- El primer paso, que además es el paso limitante de este proceso, es común a los dos tipos de melanina y consiste en la oxidación de L-tirosina a DOPA, y ésta a su vez a DOPA-quinona: reacciones catalizadas por la tirosinasa (Tyr).
- A partir de este punto, la ruta de síntesis de la melanina se divide en dos ramas, en función de si se sintetiza eumelanina o feomelanina.
- Eumelanina: se produce la transformación de la DOPA-quinona a DOPA-cromo, que puede dar lugar al dihidroxiindol o al ácido dihidroxiindol carboxílico. En ambos casos, el producto final es la eumelanina.
- Feomelanina: para la síntesis de feomelanina se produce la transformación de DOPA-quinona a cisteín-DOPA tras su interacción con la cisteína, que, tras varias reacciones, da lugar a las feomelaninas.

En el albinismo tenemos dos consecuencias fundamentales que derivan de la falta de melanina. Por un lado, como la eumelanina tiene un papel protector frente a los rayos UV, el albinismo lleva asociado un mayor riesgo de lesiones como consecuencia de la exposición solar, incluyendo un mayor riesgo de neoplasias cutáneas malignas.

Además, la melanina contribuye a un correcto desarrollo durante el embarazo de las siguientes estructuras: la fóvea, nervios ópticos, fibras ópticas y el córtex visual entre otras.<sup>3</sup> También es responsable del cruzamiento adecuado de las fibras ópticas a nivel del quiasma. Sin embargo, en el albinismo, algunas fibras que se originan en las células ganglionares de la retina se cruzan erróneamente al cuerpo geniculado dorsolateral del hemisferio contralateral. Este sobrecruzamiento contribuye a una disminución de la visión binocular que se manifiesta con estrabismo.<sup>5</sup>

### **I.b. Concepto y conjunto de enfermedades**

El término albinismo deriva del latín albus, que significa blanco.<sup>3,6</sup> El albinismo es un grupo de enfermedades hereditarias que se asocian con un descenso o ausencia de melanina en los tejidos derivados del ectodermo, principalmente, la piel, los ojos y el pelo. La herencia de esta patología es autosómica recesiva excepto en el albinismo ocular (AO), en donde se transmite por una herencia ligada al cromosoma X.

La forma más común de presentación es el albinismo oculocutáneo (AOC), el cual engloba un grupo de condiciones genéticas que comparten unas características fenotípicas comunes y se deben a errores en la síntesis de melanina. Como su nombre indica, los efectos más importantes se producen en los ojos y en la piel. Las manifestaciones en la piel son más heterogéneas y su gravedad varía en función del subtipo de AOC. Hasta la fecha se han descrito 7 tipos de AOC.

Al hablar del albinismo, no podemos olvidarnos del AO (que presenta clínica oftalmológica fundamentalmente) y de los síndromes asociados al albinismo que, como veremos, a parte de las manifestaciones oculares y dermatológicas asocian otras manifestaciones.

El albinismo es una condición genética que carece de tratamiento curativo hasta la fecha, por lo que la base de nuestra actuación será explicar a los individuos afectados en qué consiste el albinismo, qué medidas preventivas deben adoptar con respecto a la exposición solar y la detección precoz y tratamiento de lesiones malignas, la detección de los problemas refractivos y su corrección. Por otra parte, hay que facilitar el apoyo psicológico-social que puedan necesitar

La esperanza de vida de estas personas, sobretodo en el albinismo oculocutáneo y en el ocular, es similar a la del resto de la población. Presentan un mayor riesgo de neoplasia cutánea, que varía en función de la exposición solar, del área geográfica en la que viven (que determina en gran medida la exposición solar) y del nivel socioeconómico (acceso a cremas solares y ropa protectora, acceso a un buen sistema de salud, educación sobre el albinismo, etc).<sup>4</sup>



Tienen una capacidad intelectual normal, pero en ocasiones, debido a los problemas de visión, y más aún si no son tratados correctamente, pueden tener dificultades en sus estudios, así como para adquirir la licencia de conducción.

Finalmente, pueden tener baja autoestima y tendencia al aislamiento social y a la depresión, puesto que muchas veces son el centro de atención, son discriminados e incluso agredidos, por lo que es fundamental un buen apoyo social y psicológico.

### **I.c. Epidemiología general**

La incidencia del albinismo se estima en 1/17.000 – 1/20.000. Aproximadamente, 1 de cada 70 individuos tiene un alelo mutado AOC. La mutación de AOC2 es la segunda más común a nivel mundial y es sobre todo frecuente en algunas regiones del África subsahariana por la consanguinidad, alcanzándose prevalencias de 1/1000 personas. Existe un fenómeno que se llama pseudodominancia, en donde la carga del alelo recesivo es tan alta en una familia determinada que, sin ser un alelo dominante, se ve representado de forma fenotípica.<sup>3,4,7,8</sup>

La prevalencia de los distintos tipos de albinismo se representa en la siguiente tabla, ordenados de mayor a menor prevalencia:

Tipos de albinismo	Prevalencia a nivel mundial	Prevalencia en África Subsahariana	Prevalencia en Afroamericanos	Prevalencia en Americanos
<b>AOC2</b>	1/39.000	1/3900	1/10.000	1/36.000
<b>AOC1</b>	1/40.000	Forma más común en América y en China (70% de los casos)		
<b>AO</b>	1/50.000			
<b>AOC4</b>	1/100.000	Supone el 24% del AOC en Japón. También se han descrito en Alemania, Turquía, India, Corea, China, Dinamarca y Marruecos.		
<b>AOC3</b>	¿?	1/8.500 en África, principalmente en el sur del continente. También se han descrito casos en Alemania, Pakistán, India y Japón.		
<b>AOC5</b>	Muy raro	Solo hay reportado un solo caso en una familia de Pakistán		
<b>AOC6</b>	Muy raro	Solo se ha reportado un solo caso en una familia de China y en un hombre en India.		
<b>AOC7</b>	Muy raro	Casos descritos en una familia con consanguinidad de las Islas Feroe		
<b>Hermansky-Pudlak</b>	1/500.000	1/1800 en Puerto Rico		
<b>Chediak-Higashi</b>	Muy raro	Menos de 500 casos publicados en los últimos 20 años		
<b>Griscelli</b>	Muy raro			

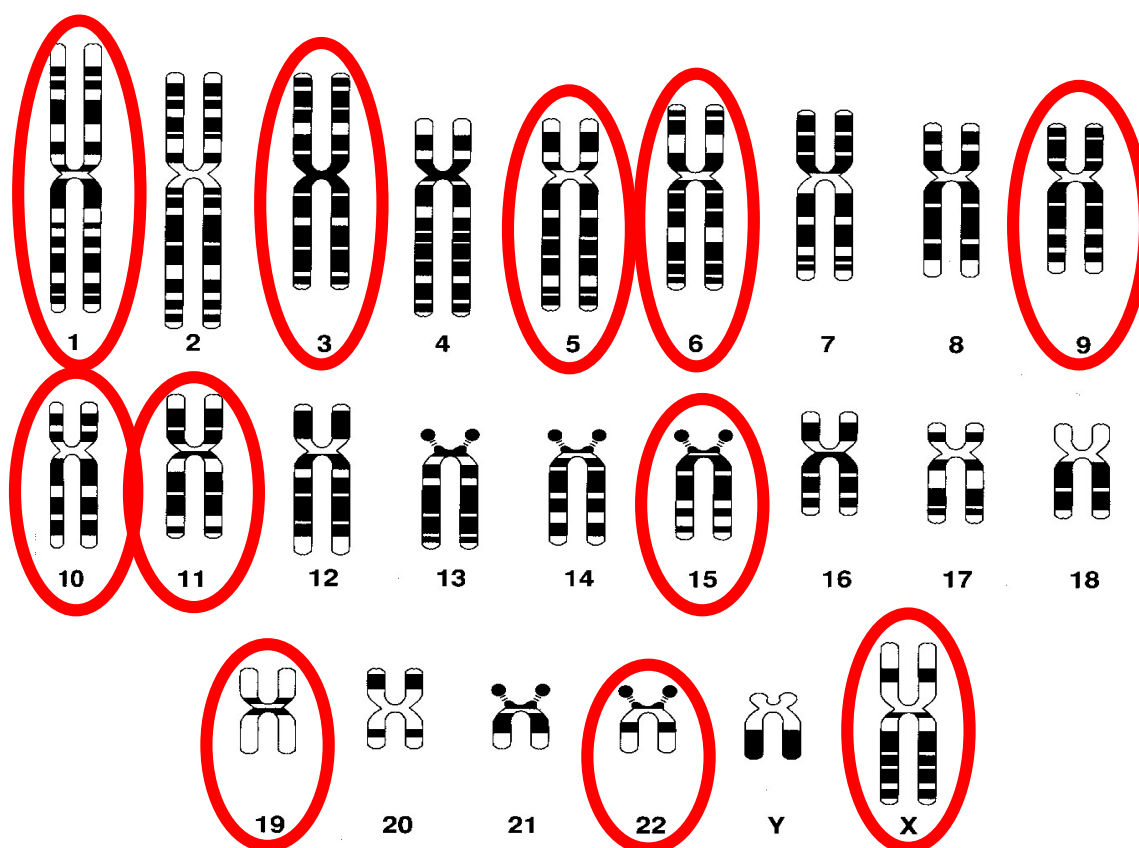
**Tabla 1.** Prevalencias de los diferentes tipos de albinismo.<sup>3,4,7,8</sup>

En este trabajo nos centraremos en los AOC del 1 al 4, el AO y en los síndromes asociados al albinismo, al ser los más prevalentes dentro de esta entidad.

### I.d. Patogenia general

En este apartado se resume, mediante una figura y una tabla, la información correspondiente a los cromosomas que se ven afectados, las prevalencias y la función normal del gen que va a estar mutado en los distintos tipos de albinismo. Hablaremos de la patogenia de cada uno de ellos en los apartados correspondientes.

En la Figura 2 se representan los cromosomas involucrados en los diferentes tipos de albinismo. En la tabla 2 se recogen los tipos de albinismo, los genes responsables, sus localizaciones cromosómicas y las funciones de los genes afectados.



**Figura 2.** Representación gráfica de los cromosomas afectados en los diferentes tipos de albinismo. Como se puede observar, el albinismo es una entidad de etiología molecular muy heterogénea en la que potencialmente se pueden ver afectados múltiples cromosomas.

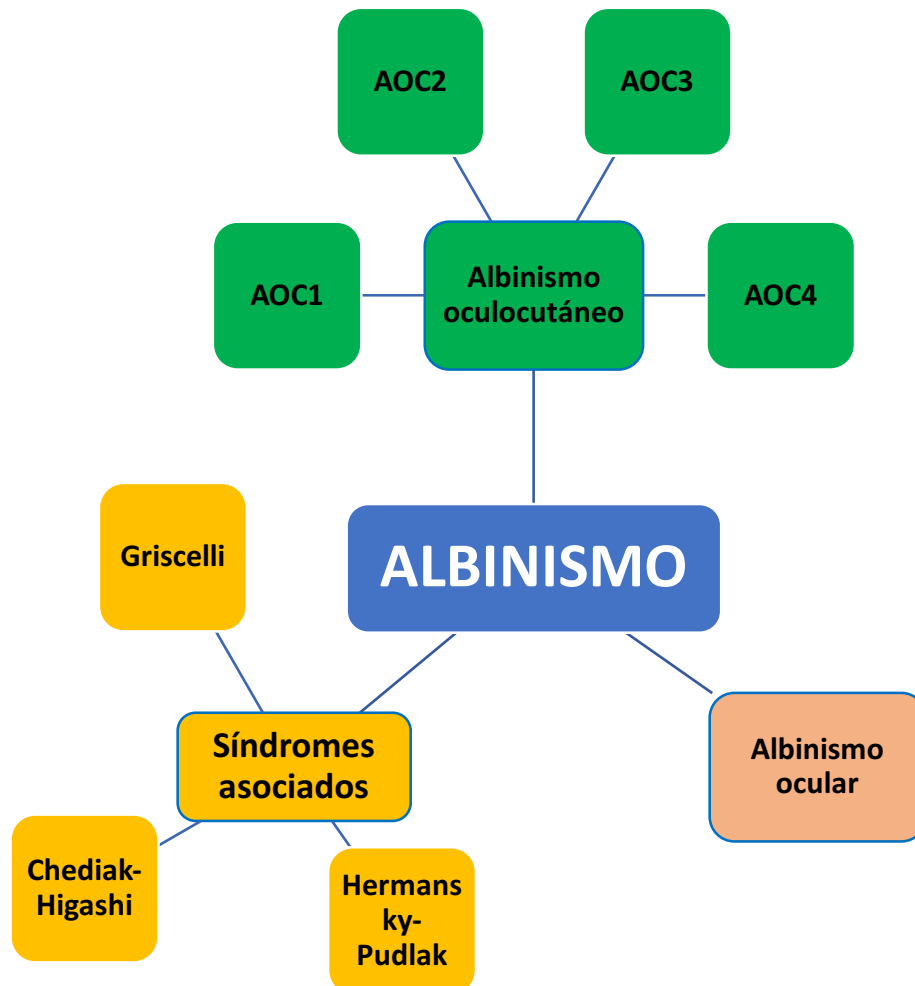
Modificado de: <https://webs.ucm.es/info/genetica/AVG/practicas/cariotipo/cariop.htm>

Tipo de albinismo	Gen responsable	Localización cromosómica	Acción del gen afectado
<b>OCA1</b>	TYR	11q14 – q21	Producción de tirosinasa, responsable de hidroxilar la L-tirosina a L-dopa y oxidar la L-dopa a Dopa-quinona, que es un paso limitante en la producción de melanina. Su mutación produce incapacidad para la síntesis de melanina.
<b>OCA2</b>	OCA2	15q11.2 – q12	Producción de proteína P transmembrana del melanosoma, cuya función se desconoce.
<b>OCA3</b>	TYRP1	9p23	Producción de proteína 1 relacionada con la tirosinasa, que se piensa que estabiliza y modula la actividad de la tirosinasa y contribuye a la integridad del melanosoma.
<b>OCA4</b>	SLC45A2	5p13.3	Producción de proteína transportadora que media en la síntesis de melanina.
<b>OA1</b>	GPR143	Xp22.3	Producción de receptor acoplado a la proteína G, cuya mutación provoca una disfunción en la síntesis del melanosoma, que da lugar a macromelanosomas.
<b>CHS</b>	LYST	1q42.1– q42.4	Producción de una proteína que dirige el transporte de material dentro del lisosoma. Su mutación produce gránulos citoplasmáticos gigantes (lisosomas). Este fenómeno produce disminución de la quimiotaxis en leucocitos y plaquetas, lo que aumenta la susceptibilidad para infecciones piógenas, neutropenia, neuropatía periférica, coagulopatía leve e hipomelanosis.
<b>HPS1</b>	HPS1	10q23.1 – q23.3	
<b>HPS2</b>	AP3B1	5q14.1	
<b>HPS3</b>	HPS3	3q24	
<b>HPS4</b>	HPS4	22cen-q12.3	
<b>HPS5</b>	HPS5	11p14	
<b>HPS6</b>	HPS6	10q24.32	
<b>HPS7</b>	DTNBP1	6p22.3	
<b>HPS8</b>	BLOC1S3	19q13.32	
<b>HPS9</b>	BLOC1S6	15q21.2	

**Tabla 2.** Mutaciones detectadas en genes relacionados con el albinismo.<sup>3,4,7,8</sup>

### I.e. Tipos de albinismo

Los diferentes tipos de albinismo se resumen en el siguiente organigrama. Hablaremos más en profundidad de todos ellos en el cuerpo de este trabajo, especificando sus subtipos, si los hubiera, las manifestaciones clínicas y su etiopatogenia.

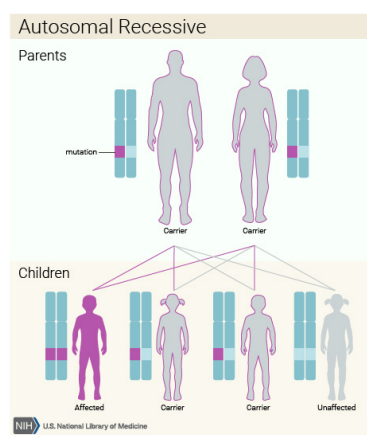


**Figura 3:** Organigrama con los diferentes tipos de albinismo

## II. ALBINISMO OCULOCUTÁNEO

El AOC es un grupo de siete enfermedades de herencia autosómica recesiva, que se caracterizan por alteraciones en el proceso de síntesis de la melanina, las cuales, confieren a estos individuos un aspecto característico: hipopigmentación de la piel, pelo y ojos.

Todos los tipos de AOC son autosómicos recesivos, por ello, cuando tenemos un individuo afecto, sabemos que sus padres son portadores y que existe un riesgo del 25% de que un nuevo hijo se vea afectado. Además, los hijos de nuestro individuo afecto, van a ser portadores obligados de esta enfermedad.



**Figura 4.** Ilustración del comportamiento hereditario de genes autosómicos recesivos.

<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/oculocutaneous-albinism#inheritance>

El espectro clínico del albinismo oculocutáneo varía desde la forma más severa: el AOC1A, en el que hay una ausencia total de producción de melanina, a formas más leves: el resto de AOC (AOC1B, AOC2, AOC3, AOC4) en los que hay una reducción en la síntesis de melanina, y acaban presentando una mayor acumulación de pigmento con el paso del tiempo.<sup>3,4</sup>

El albinismo puede afectar a cualquier persona, independientemente de la raza. Se estima una incidencia de 1 cada 17000-20000 a nivel global, lo que sugiere que, aproximadamente, 1 de cada 70 personas seríamos portadores de un alelo con una mutación para el desarrollo de AOC.<sup>3,4,7,8</sup>

Todos los tipos de albinismo oculocutáneo, presentan hallazgos oftalmológicos similares, entre los que incluimos: diversos grados de nistagmo congénito, hipopigmentación y translucencia del iris, así como reducción de la pigmentación del epitelio pigmentario de la retina. Además, también se produce hipoplasia de la fovea, así como una disminución de la agudeza visual (por la hipoplasia de la fovea y el sobrecruzamiento de las fibras de los nervios ópticos), errores de refracción y en ocasiones discromatopsia. La fotofobia también es muy frecuente pudiendo llegarse a producir fotodisforia.

Finalmente, entre los hallazgos característicos encontramos alteraciones en los nervios ópticos debidas a un cruzamiento excesivo de sus fibras en el quiasma óptico, lo que puede ocasionar estrabismo y una disminución de la visión estereoscópica. Este sobrecruzamiento es demostrable mediante el uso de potenciales evocados. La ausencia de esta alteración en el cruzamiento descartaría el diagnóstico de albinismo.<sup>3,4,7,9,10</sup>

El diagnóstico del AOC es clínico y se basa en la detección de hipopigmentación de la piel y del pelo junto con los hallazgos oftalmológicos recogidos anteriormente. Dentro del diagnóstico diferencial incluimos los albinismos sindrómicos (Hermansky-Pudlak, Chediak-Higasi y Griscelli), el Síndrome de Waardenburg tipo 2, el Síndrome de Prader Willi y el Síndrome de Angelman.

Los distintos tipos de AOC son causados por mutaciones en diferentes genes (TYR, AOC2, TYRP1, MATP), como se ha recogido anteriormente en la tabla de la Figura 3. Sin embargo, fenotípicamente no es fácil distinguirlos, por lo que, para dar consejo genético, es necesario el uso de técnicas de diagnóstico molecular, lo que nos permite establecer el tipo de AOC que presenta el paciente (cromosoma afecto y el defecto genético responsable). Entre los métodos utilizados destacamos: Cromatografía Líquida Desnaturalizante de Alto Rendimiento (DHPLC) y el Polimorfismo de Conformación de Cadena Simple (SSCP). Ambos, seguidos de secuenciación del ADN.<sup>4,11</sup>

## **II.a. Albinismo oculocutáneo tipo 1 (AOC1)**

El albinismo oculocutáneo tipo 1 (AOC1), tiene una prevalencia aproximadamente de 1:40000 individuos, pero es muy poco frecuente entre afroamericanos, siendo la forma más común en América y China (hasta el 70% de los casos).<sup>3,4,7,8</sup> El AOC1 es el tipo de albinismo más frecuente en caucásicos y se estima que es responsable de aproximadamente el 50% de los casos a nivel mundial.<sup>8</sup>

La frecuencia de portadores de AOC1A es de aproximadamente 1/100 en la mayoría de las poblaciones.<sup>12</sup>

El AOC1, se caracteriza por una hipopigmentación de la piel y del pelo, junto con los hallazgos oftalmológicos comunes a los distintos tipos de albinismo. Estas alteraciones oftalmológicas se deben a la disminución de la melanina durante el desarrollo embrionario, provocando anomalías oculares y en el sistema óptico, que son específicas y necesarias para el diagnóstico de albinismo. Aunque, como se comentará más adelante, el grupo de Luis Montoliú ha demostrado que las anomalías del sistema visual se deben más bien al déficit de uno de sus precursores, la L-DOPA.

### **II.a.i. Etiopatogenia**

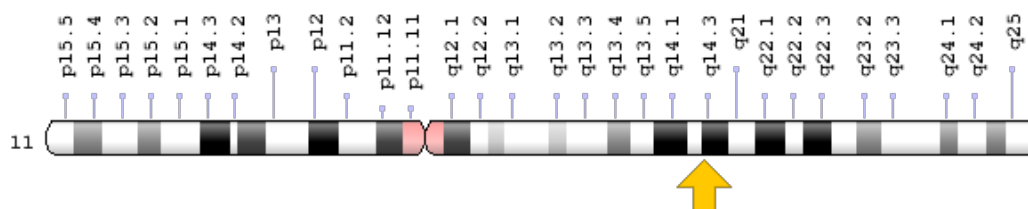
El AOC1 se debe a mutaciones en el gen de la tirosinasa (Gen TYR), que se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma once: 11q14.3 (cromosoma 11, brazo largo, región 1 banda 4, sub-banda 3). Este gen está constituido por 5 exones que abarcan aproximadamente 65 kb y que codifican para la proteína TYR que consta de 529 aminoácidos.<sup>4,7,8</sup> Se trata de un enzima que utiliza cobre como cofactor. Este enzima cataliza los dos primeros pasos en la ruta de la síntesis de la melanina: convierte la

tirosina a L-dihidroxifenilalanina (L-DOPA), y ésta última a DOPAquinona. Es el enzima limitante del proceso.

Se conocen al menos 303 mutaciones en el gen TYR relacionadas con el AOC1.<sup>8</sup> Se ha demostrado que mutaciones en el gen TYR del ratón, provocan que la tirosina sea almacenada en el retículo endoplásmico, produciéndose una degradación prematura de la misma.<sup>4</sup>

La mayoría de las personas con AOC1 son heterocigotos compuestos, es decir, las variantes mutacionales del gen TYR paterno y materno son distintas. Todavía no se han identificado todas las variantes patológicas del gen TYR, como se evidencia en el hecho de que en ciertos individuos con AOC1 solo se reconoce una variante patológica.

Se han identificado cientos de alelos patológicos del gen TYR. Algunos, se ha demostrado que son comunes en varias familias, mientras que la mayoría de las variantes solo están presentes en unas pocas.<sup>12</sup>



**Figura 5.** Localización del gen TYR. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/oculocutaneous-albinism#inheritance>

La mayoría de estas variantes patológicas del gen TYR, son resultado de mutaciones missense.<sup>12</sup> Cuando la mutación provoca una pérdida completa de la función de la tirosinasa, se produce el Albinismo Oculocutáneo 1A (AOC1A), mientras que, si la mutación deja una actividad residual, da lugar al Albinismo Oculocutáneo 1B (AOC1B), en el cual se acumula cierta cantidad de melanina con el paso del tiempo.

El AOC1A, se caracteriza por un déficit completo en la síntesis de melanina. Este tipo de albinismo nos da el fenotipo característico en el que pensamos cuando hablamos del albinismo: pelo blanco, pestañas blancas, piel blanca y ojos rosados. Aunque por el uso de champús y por los minerales que contiene el agua, se puede producir un ligero oscurecimiento del cabello de estos individuos. Éste, va a respetar las cejas y las pestañas.<sup>3,4,12</sup>

Sin embargo, el resto de las formas de albinismo, incluyendo el AOC1B, que presentan cierta pigmentación residual, con el paso del tiempo pueden adquirir un mayor grado de pigmentación, principalmente, a partir de la feomelanina.<sup>3</sup> Por este motivo, y aún con mayor relevancia si las manifestaciones oculares presentes son leves, es muy importante la comparación fenotípica con el resto de individuos de la familia. Esta comparación es más sencilla en las familias de origen afroamericano, siendo más difícil distinguir la hipopigmentación en familias de origen caucásico.

## II.a.ii. Diagnóstico

El diagnóstico de AOC1 se lleva a cabo a partir de los rasgos fenotípicos: hipopigmentación de pelo y piel, junto con los hallazgos oftalmológicos característicos del albinismo.

El diagnóstico molecular del gen TYR, no suele realizarse de forma habitual en la práctica clínica, excepto para distinguir las formas AOC1A y B puesto que presentan un fenotipo casi idéntico durante el primer año de vida.<sup>12</sup>

Por tanto, el Albinismo Oculocutáneo tipo 1, se diagnostica cuando encontramos los siguientes hallazgos<sup>3,4,7,8,12</sup>:

- Hipopigmentación de la piel y del pelo (tanto cuero cabelludo, como cejas y pestañas).
- Nistagmo: generalmente se evidencia entre las 3 y las 12 semanas de vida.
- Hipopigmentación del iris, que se acompaña de transluminiscencia del mismo.
- Disminución del pigmento en el epitelio pigmentario de la retina, lo que permite la visualización de los vasos coroideos en la exploración oftalmológica.
- Hipoplasia de la fovea.

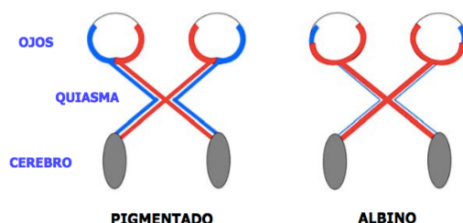


**Figura 6.** a) Hipoplasia de fovea en individuo albino b) Fovea de un individuo normal.<sup>4</sup>

- Disminución de la agudeza visual.
- Alteración de la decusación de las fibras de los nervios ópticos en el quiasma óptico. Esta alteración suele provocar:
  - Estrabismo: puede no desarrollarse hasta el final de la infancia.
  - Disminución de la visión estereoscópica.
  - Alteración de los potenciales evocados visuales (VEP):
    - Una correcta decusación de los nervios ópticos en el quiasma óptico, demostrada por estos potenciales evocados visuales, descartan el diagnóstico de albinismo.
    - Sin embargo, la realización de esta prueba no es necesaria para su diagnóstico, puesto que una decusación alterada de estas fibras a



nivel del quiasma, puede extrapolarse por la observación de nistagmo y por la disminución de la visión estereoscópica.



**Figura 7.** Alteración en la decusación de las fibras del nervio óptico a nivel del quiasma.

[http://wwwuser.cnb.csic.es/~albino/7jornada/Introduccion\\_albinismo\\_LluisMontoliu\\_Huelva2013.pdf](http://wwwuser.cnb.csic.es/~albino/7jornada/Introduccion_albinismo_LluisMontoliu_Huelva2013.pdf)

- En aquellas personas que presentan hipopigmentación leve e hipoplasia de la fovea, pero en las que sin embargo no somos capaces de objetivar un nistagmo, el uso de estos potenciales evocados visuales, nos va a resultar muy útil para demostrar anomalías en la decusación a nivel del quiasma.

### II.a.iii. Clínica

El AOC1, se divide en dos subtipos, en función de si hay o no actividad residual de la tirosinasa. Los hallazgos oftalmológicos de estos dos subtipos de albinismo son idénticos, salvo en el grado de pigmentación.

Los individuos con AOC1 presentan una pigmentación blanca del pelo al nacimiento, tanto del cuero cabelludo, como de las cejas y pestañas.

También cursa con hipopigmentación de la piel, que es blanca, y del iris (azul).

Sin embargo, el pelo blanco en el cuero cabelludo no puede considerarse un criterio exclusivo del AOC1, porque personas que padecen AOC2 pueden presentar al nacimiento un pelo muy claro en el primer año de vida.<sup>12</sup>

#### Clínica AOC1A

Los individuos con AOC1A presentan al nacimiento una hipopigmentación general marcada, y a diferencia del resto de albinismos, no cambia con el tiempo. Antiguamente se conocía como tirosinasa negativo, pero este término no debe usarse ya.

- Clínica dermatológica:
  - La piel es blanca y no aumenta su pigmentación con el paso del tiempo, ni se broncea ante la exposición solar prolongada, aunque sí que pueden sufrir quemaduras.
  - La piel puede presentar nevus, que serán hipopigmentados, amelanóticos, rosados.

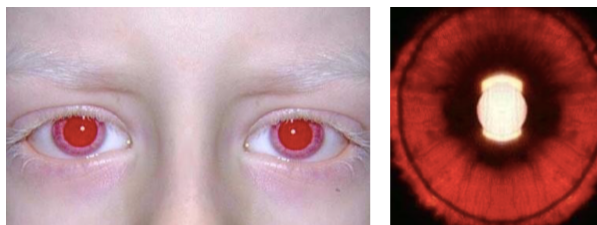
- El pelo es de color blanco (cuero cabelludo, cejas y pestañas). Pudiendo adquirir un ligero tono amarillo como consecuencia del uso de champús y de los minerales del agua.<sup>3,4,7,12</sup>



**Figura 8.** Imagen característica del albinismo oculocutáneo tipo 1A.

<https://valenciaplaza.com/el-albinismo-es-mas-que-un-problema-de-piel>

- Clínica oftalmológica: es la más incapacitante.
  - Los iris inicialmente son rosados y translúcidos. Con el paso del tiempo, pueden adquirir una tonalidad azulada. Presentan una fotofobia intensa.



**Figura 9.** Imagen que refleja la traslucencia del iris en individuos albinos.

[http://www.user.cnb.csic.es/~albino/7jornada/Introduccion\\_albinismo\\_LluísMontoliu\\_Huelva2013.pdf](http://www.user.cnb.csic.es/~albino/7jornada/Introduccion_albinismo_LluísMontoliu_Huelva2013.pdf)

- Nistagmo.
- Ausencia de pigmento melánico en el epitelio pigmentario de la retina y visualización de los vasos coroideos.
- Hipoplasia de la fovea.
- La disminución característica de la agudeza visual, que comparten todos los albinos, en el caso del AOC1A está en el rango 20/100 a 20/400.<sup>3,4,7,12</sup>

### Clínica AOC1B

El AOC1B, antiguamente conocido como “yellow OCA”, tiene cierta actividad residual de la tirosinasa, por lo que estos individuos a partir del primer a tercer año de vida, van a adquirir cierta pigmentación de la piel, pelo y ojos.<sup>3,4</sup> Antes del primer año, el tipo 1A y el 1B, son fenotípicamente indistinguibles.<sup>3,4,12</sup>

- Clínica dermatológica:
  - El color de la piel es blanco y con el paso del tiempo puede adquirir cierta pigmentación y un ligero bronceado con la exposición solar.

- Al igual que el 1A, también sufren quemaduras. Con los años, pueden desarrollar nevus y pecas ligeramente pigmentados.



**Figura 10.** Niña con albinismo oculocutáneo tipo 1B.

[http://wwwuser.cnb.csic.es/~albino/7jornada/Introduccion\\_albinismo\\_LluísMontoliu\\_Huelva2013.pdf](http://wwwuser.cnb.csic.es/~albino/7jornada/Introduccion_albinismo_LluísMontoliu_Huelva2013.pdf)

- El pelo de estos individuos es blanco o muy claro en el nacimiento, pudiendo llegar a ser ligeramente amarillo. Con el paso del tiempo, pueden experimentar un aumento progresivo de la pigmentación del pelo pasando por varias tonalidades rubias hasta alcanzar un color castaño claro. Esta ganancia, puede detenerse en cualquier momento.
- El pelo de las cejas, suele tener el mismo tono que el cuero cabelludo, mientras que las pestañas suelen estar más pigmentadas.<sup>3,4,7,12</sup>
- Clínica oftalmológica:
  - El color del iris inicialmente es azul, pudiendo volverse: verde, avellana, marrón con el paso del tiempo.
  - También cursa con nistagmo.
  - La disminución de la agudeza visual en este subtipo se sitúa entre 20/100 y 20/200.<sup>3,4,7,12</sup>

A continuación, vamos a describir algo más en profundidad hallazgos comunes a los dos subtipos<sup>3,12</sup>:

- El nistagmo: es muy poco frecuente que los niños con albinismo presenten nistagmo en el nacimiento, soliendo manifestarse entre las 3 y las 12 semanas de vida. Este nistagmo que, si bien en un principio es muy rápido, con el paso del tiempo disminuye tanto en velocidad como en su amplitud. El nistagmo se hace más evidente cuando tienen ansiedad, están cansados o enfermos, mientras que se atenúa cuando están descansados y se sienten bien.
- Si bien, se ha visto que algunos individuos mejoran su agudeza visual con el tiempo, no hay ningún estudio que confirme la frecuencia y el grado de mejoría de la misma, pudiendo deberse simplemente, a una mayor maduración del niño.
- La exposición solar sin protección, con el paso del tiempo, puede provocar paquidermia (piel engrosada y áspera), queratosis solar (lesiones consideradas como premalignas) así como cáncer de piel (tanto el carcinoma de células basales

como el de células escamosas). Sin embargo, el melanoma es menos frecuente en albinos, aunque puede darse, puesto que los melanocitos están presentes.

- El cáncer de piel es poco común en personas albinas en países desarrollados, puesto que el uso de cremas de protección solar está extendido y son accesibles. También el uso de ropa de baño que cubra gran parte del cuerpo y un adecuado asesoramiento, ayudan a disminuir la incidencia de esta patología. Sin embargo, en países en vías de desarrollo o subdesarrollados, en donde no hay un buen acceso a este tipo de productos, junto con el hecho de que suelen ser zonas en las que la exposición solar es abundante, la frecuencia de procesos malignos en la piel es mucho mayor y provoca una disminución de la esperanza de vida en los albinos.

### AOC1B Termosensible:

Existe una forma de AOC1B que es sensible a la temperatura, disminuyendo su actividad por encima de los 35°C. Es muy poco frecuente y se caracteriza por la existencia de tirosinasas termosensibles. Éstas producen vello oscuro en las zonas corporales más frías (piernas, brazos, y pecho), mientras que las zonas más cálidas presentan vello blanco, hipopigmentado: cuero cabelludo, axila y pubis).<sup>4,8,12</sup>



**Figura 11.** Imagen que refleja la característica diferencia de pigmentación en función de la temperatura en los individuos con albinismo oculocutáneo tipo 1B termosensible.<sup>5</sup>

### II.b. Albinismo oculocutáneo tipo 2 (AOC2)

El albinismo oculocutáneo tipo 2 (AOC2) es la forma de AOC más prevalente a nivel mundial, siendo la más frecuente en la población afroamericana.<sup>3</sup>

Tiene una prevalencia que se sitúa en torno a 1:38000 y 1:40000 a nivel mundial. En EEUU se estima en 1:36000, llegando a ser 1:10000 en individuos afroamericanos. En la población africana es la forma más frecuente, llegando a ser en algunas regiones de hasta 1:1500 – 1:3900. En Japón el AOC2 es el responsable del 8% de los casos de albinismo.<sup>3,4,7,8,13</sup>

La proporción de portadores es aproximadamente de 1:100 en la mayoría de las poblaciones, siendo de 1:22- 1:32 en el África subsahariana o menor o igual a 1:50 en el caso de los afroamericanos (datos estimados a partir de las prevalencias en esas regiones).<sup>13</sup>

Es tan frecuente en algunas regiones del África subsahariana principalmente por la consanguinidad. Existe un fenómeno que se llama pseudodominancia, en donde la carga

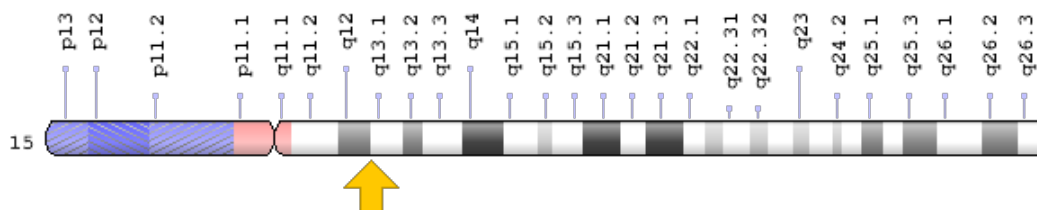
del alelo recesivo es tan alta en una familia determinada que, sin ser un alelo dominante, se ve representado de forma fenotípica.<sup>8</sup>

El AOC2 se caracteriza por una hipopigmentación variable de la piel y del pelo, junto con los hallazgos oftalmológicos característicos del albinismo, que son comunes a todos ellos.

### **II.b.i. Etiopatogenia**

El AOC2 se debe a mutaciones en el gen OCA2, anteriormente conocido como P. El gen OCA2 es un gen muy polimórfico y se localiza en el brazo largo del cromosoma quince: 15q11.2-q12 (cromosoma 15, brazo largo, región 1, banda 1, sub-banda 2, además de la banda 2 de la región 1 también del brazo largo).

Este gen está constituido por 24 exones (de los cuales 23 son codificantes) que abarcan 345 kb. Codifica para la proteína P, que tiene un peso molecular de 110 kDa. Esta proteína, que consta de 12 dominios transmembrana, está formada por 838 aminoácidos y es una proteína integral del melanosoma. Su función no es conocida al 100%, pero se cree que se trata de una proteína necesaria para la correcta biogénesis de los melanosomas y un adecuado procesamiento y transporte de las proteínas melanosómicas TYR y TYRP1. También se cree que participa en la regulación del medio interno del melanosoma.<sup>4,7,8</sup>



**Figura 12.** Localización de gen OCA 2. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/OCA2#location>

Se conocen más de 154 mutaciones en AOC2, responsables de causar albinismo oculocutáneo tipo 2:<sup>8</sup>

- La mayor parte de los individuos afectados del África subsahariana presentan una delección de 2,7 kb y son homocigotos para la misma. Sin embargo, esta mutación es menos frecuente en afroamericanos, y se ha detectado también en Puerto Rico.<sup>13</sup>
- Otras mutaciones se deben a: delecciones, inserciones, mutaciones missense o nonsense:
  - La mayoría de las variantes patológicas en la población con herencia no africana, son resultado de mutaciones missense, aunque las delecciones de unas pocas bases o sustituciones de las mismas son relativamente frecuentes en estas poblaciones.

- La variante missense p.Ala481Thrr se ha descrito en Japón. Esta última variante se ha asociado con una alta actividad residual de la proteína AOC2 (P), y puede que, por sí sola, no sea suficiente para causar AOC2.
- En el norte de Europa la variante más común es la mutación missense p.Val443Ile. Una delección de 122,5 kb que se encuentra con una alta prevalencia en la nación indígena Navajo, es la responsable de la alta prevalencia de AOC2 en la misma.<sup>13</sup>

### **II.b.ii. Diagnóstico**

El diagnóstico de AOC2 es clínico, y se realiza por la presencia de los siguientes hallazgos:

- Hipopigmentación de piel y pelo.
- Hallazgos oftalmológicos comunes a todos los tipos de albinismo:
  - Nistagmo: generalmente se detecta entre las 3 y las 12 semanas de vida.
  - Hipopigmentación del iris con transluminiscencia del mismo.
  - Disminución del pigmento de la retina con visualización de los vasos coroideos a la exploración oftalmológica.
  - Hipoplasia de la fovea con disminución de la agudeza visual.
- Alteración en la conjugación de las fibras de los nervios ópticos a nivel del quiasma. Como resultado de esta alteración presentan: estrabismo (que puede no desarrollarse hasta más avanzada la infancia), disminución de la visión estereoscópica y alteración de los potenciales evocados visuales.<sup>3,12,13</sup>

Aprovechamos para recordar que la ausencia de alteraciones en la decusación de las fibras del nervio óptico a nivel del quiasma, demostrada por un VEP normal, excluye el diagnóstico de albinismo.

Además, como ya hemos mencionado anteriormente, la realización de potenciales evocados visuales no es necesaria para demostrar este sobrecruzamiento, puesto que puede extrapolarse a partir de la presencia de los hallazgos asociados al mismo.

El diagnóstico clínico del AOC se realiza generalmente en la infancia, cuando el pediatra en la revisión de los 4-6 meses lo sospecha (nistagmo, estrabismo e inatención visual) y se confirma cuando el oftalmólogo lleva a cabo una exploración completa.<sup>13</sup> Sin embargo, en familias con mayor grado de pigmentación, como pueden ser las de origen africano, afroamericano, hindúes... la hipopigmentación cutánea al nacimiento sugiere el diagnóstico.

Para confirmar un diagnóstico clínico (con hallazgos oftalmológicos y dermatológicos compatibles), se puede realizar una secuenciación del gen AOC2.

Antiguamente, a los pacientes albinos con una pigmentación de moderada a prácticamente normal, se les diagnosticaba albinismo ocular debido a esta pigmentación cutánea. Sin embargo, esta clasificación no es válida, y se deben catalogar en función del gen afecto.<sup>13</sup>

En consecuencia, los individuos con mutaciones en AOC2, incluyendo aquellos en los que la hipopigmentación es prácticamente indetectable, han de catalogarse como AOC2 y aquellos que presentan el gen TYR mutado lo harán como AOC1B.

### **II.b.iii. Clínica**

#### **Clínica dermatológica**

El grado de pigmentación en el AOC2 es muy variable, pudiendo ser mínima o prácticamente normal. En el AOC2 no diferenciamos subtipos a diferencia del AOC1, que se subdividía en AOC1 A y B.<sup>3,4,7,8,13</sup>

Los recién nacidos que presentan albinismo oculocutáneo tipo 2 se caracterizan por tener un pelo (tanto el cuero cabelludo como las cejas y las pestañas) claro, ligeramente pigmentado, que varía desde un amarillo muy claro hasta rubio o incluso castaño.

El pelo hasta la adolescencia puede aumentar su grado de pigmentación, pero ya una vez en la edad adulta permanece estable.

Aquellos AOC2 con el pelo rubio o amarillo por lo general presentan un tono de piel claro, de color “crema”. Sin embargo, esta hipopigmentación nunca va a ser blanca como en el AOC1A, puesto que los melanocitos en el AOC2 son capaces de sintetizar melanina, como se demuestra en la pigmentación del cabello. Pero lo hacen principalmente a expensas de la feomelanina (amarillo) en vez de eumelanina (marrón y negro).<sup>3,4,13</sup>

La cantidad de pigmento cutáneo en el AOC2 varía desde mínima, hasta prácticamente una pigmentación normal en comparación con el resto de miembros de la familia y con personas de la misma etnia. Además, los nevus y las pecas son bastante frecuentes.<sup>7,13</sup>

Aunque no se diferencian subtipos dentro del AOC2, debido a su gran variabilidad fenotípica su espectro es muy amplio, distinguiéndose:

- AOC2 “Clásico”: la piel es de color blanco cremoso o ligeramente bronceada. Con mucha frecuencia presentan nevus y pecas. El pelo, las cejas y las pestañas son amarillos, rubios o marrón claro. Los ojos son azules, marrones, grises o color avellana.
- Brown OCA: piel y pelo marrón claros, y ojos grises, pero están relativamente hipopigmentados en comparación con el resto de miembros de su familia.
- Red OCA: esta variante del AOC2 se da junto con una mutación concomitante en el gen MC1R. Estas personas tienen ojos claros y problemas de visión. Sin embargo, es típico que tengan pelo rojo.<sup>3</sup>





**Figura 13.** Imagen de tres niños con albinismo oculocutáneo tipo 2.

[http://wwwuser.cnb.csic.es/~albino/7jornada/Introduccion\\_albinismo\\_LluisMontoliu\\_Huelva2013.pdf](http://wwwuser.cnb.csic.es/~albino/7jornada/Introduccion_albinismo_LluisMontoliu_Huelva2013.pdf)

El subtipo “Brown OCA”, que en un principio se describió en individuos de raza negra (tanto africanos, como afroamericanos) que presentaban una piel y un pelo marrón claro, en la actualidad se considera dentro del espectro del AOC2.

Las personas con Brown OCA nacen con una pigmentación marrón clara tanto de piel como de pelo. Cuando afecta a individuos de otras poblaciones como Asia o Europa, junto con los hallazgos oftalmológicos característicos, pueden presentar una pigmentación casi normal, tan solo detectándose al compararlos con el resto de miembros de la familia.<sup>3,4,5,7,13</sup>

#### Riesgo de cáncer de piel:

La exposición solar prolongada, con el paso del tiempo provoca que la piel se vuelva áspera, se engrose... (paquidermia). También provoca la aparición de queratosis solar, que son lesiones pre-malignas y pueden desarrollar cáncer de piel.

Asocian un mayor riesgo de carcinoma de células basales y de carcinoma de células escamosas. Sin embargo, a pesar de la presencia de melanocitos, el melanoma es raro en individuos con AOC2.<sup>3,4,12,13</sup>

#### Clínica oftalmológica:

Los hallazgos oftalmológicos en todos los AOC2 son prácticamente los mismos, a excepción del grado de pigmentación del iris, que es variable, pero a diferencia de los AOC1, el color rosado es muy raro en estos individuos.<sup>4</sup> Varía de azul a marrón claro. En el caso del Brown OCA son grises. La translucencia del iris no es tan marcada como en el AOC1, pero se evidencia a la exploración oftalmológica.<sup>3,12,13</sup>

La agudeza visual, aunque también está disminuida, lo hace en un grado menor que en el AOC1. Varía de 20/25 a 20/200, pero lo más frecuente es que sea de entre 20/60 a 20/100.<sup>3,13</sup>

La visión permanece estable e incluso mejora desde la infancia hasta el final de la adolescencia. Los cambios que puedan sufrir en la misma, no van a deberse al propio albinismo y se deberá a cambios en la refracción, cataratas, etc.

El nistagmo, por lo general, lo desarrollan entre los 3 y los 4 meses de vida y el diagnóstico de sospecha suele establecerse en la revisión pediátrica de los 2-4 meses.



Por tanto, la mayoría de los recién nacidos carecen de nistagmo y los padres consultan porque observan una escasa fijación de la mirada que además se desvía ligeramente. Sin embargo, la ausencia de nistagmo retrasa el diagnóstico. Una pequeña proporción de AOC2 presentan nistagmo al nacimiento.

Prácticamente todos los albinos, a lo largo de su vida, van a desarrollar nistagmo. Éste se caracteriza por una gran amplitud y cadencia en los primeros años de vida que, sin embargo, va disminuyendo a lo largo de la primera década de vida. Además, se hace más evidente cuando se enfrentan a estrés, están cansados o se enfrentan a situaciones de alto contenido emocional. Por el contrario, cuando están descansados y relajados se nota menos.<sup>3,12,13</sup>

El nistagmo tiene un punto en el posicionamiento de la cabeza o de la mirada en el que se minimiza, lo que hace que algunas de las personas afectas adopten ciertas posturas anómalas, por lo que se recomienda en esos casos cirugía de los músculos oculares.

Estrabismo: también lo desarrollan la mayor parte de las personas albinas, sin embargo, es poco frecuente que se asocie a ambliopía salvo que no se tomen medidas durante la infancia frente a los errores de refracción que pueden ser muy importantes.



**Figura 14.** Imagen de niño con albinismo oculocutáneo: destaca el estrabismo, que es un hallazgo muy común en este grupo de personas. <https://escholarship.org/content/qt1w92n374/inner/1.jpg>

La corrección de los errores refractivos con el uso de gafas o de lentes de contacto nos permite mejorar la agudeza visual de estas personas. La operación del estrabismo tiene una doble función: funcional y cosmética. Viseras, gafas oscuras o lentes de transición contribuyen a mejorar la fotofobia de estos pacientes.

Estas personas requieren un seguimiento anual por el oftalmólogo, para reevaluar los errores refractivos, el estrabismo. Además, también es necesario un seguimiento bien anual o bien bianual por dermatología para valorar la presencia de lesiones cutáneas, lesiones precancerosas o cancerosas. Al igual que en el resto de la población, recomendamos a estas personas evitar la exposición solar prolongada, siendo en ellas aún más importante, puesto que apenas presentan pigmentación.<sup>3,4,12,13</sup>

#### Alteraciones genéticamente relacionadas:

El Síndrome de Prader-Willi y el Síndrome de Angelman. El gen AOC2 se localiza en el brazo largo del cromosoma 15 (15q), que, a su vez, está involucrado en los síndromes mencionados anteriormente. Los individuos con estos síndromes suelen presentar

hipopigmentación tanto de la piel como del vello, en comparación con el resto de miembros de su familia. Sin embargo, los hallazgos oftalmológicos por lo general no están presentes, o se manifiestan de forma débil.

La hipopigmentación en estos síndromes, por lo general, se correlaciona con una delección en un solo alelo del brazo largo, que incluye el locus del AOC2. A pesar de que se ha demostrado que hay individuos afectados de estos síndromes con manifestaciones oculares, se ha visto que en el alelo no afecto por la delección, presentaban una variante patológica del gen AOC2 en el otro cromosoma.

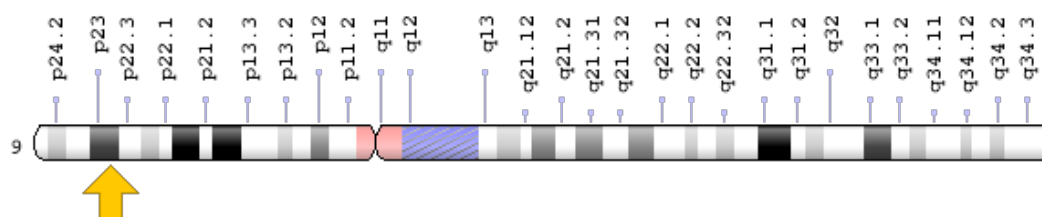
Aproximadamente 1 de cada 100 pacientes con los síndromes de Prader-Willi o de Angelman, asocian AOC2.<sup>3,4,5,13</sup>

### **II.c. Albinismo oculocutáneo tipo 3 (AOC3)**

El albinismo oculocutáneo tipo 3, al igual que el resto de AOC presenta una herencia autosómica recesiva. Inicialmente se describió en África, sobre todo en el África subsahariana, donde es más frecuente, con una prevalencia estimada de 1:8500.<sup>3,4,7,8,12</sup> Sin embargo, con el paso de los años también se ha descrito en otras poblaciones como Pakistán, Alemania, India y Japón, aunque es muy raro.<sup>3</sup>

El gen afecto en el AOC3 es el TYRP1 que se localiza en el brazo corto del cromosoma nueve: 9p23 (cromosoma 9, brazo corto, región 2, banda 3). Este gen está constituido por 79 kb de ADN y consta de 8 exones.

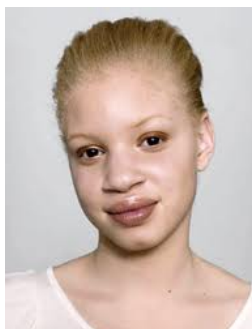
El gen TYRP1 codifica para la proteína relacionada con la tirosinasa 1. Es un enzima que cataliza la oxidación de monómeros de DHICA (ácido 5,6-dihydroxy-2-indolylcarboxílico) a melanina. Se trata de una proteína de 536 aminoácidos y un peso molecular de 75 kDa, cuya función se cree que es la de estabilizar y modular la actividad de la tirosinasa, además de contribuir a la integridad del melanosoma. Su afección provoca un retraso en la maduración y una degradación precoz de la tirosinasa.<sup>3,4,7,8</sup>



**Figura 15.** Localización del gen TYRP1. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/TYRP1#location>

El AOC3, por lo general afecta a personas de raza negra, donde puede adquirir la forma de "Brown" o de "Rufus" OCA. El "Rufus" OCA se caracteriza por una pigmentación cobriza de la piel, un pelo de color rojizo o rojo-amarillento y por una pigmentación marrón clara o avellana de los iris. En ocasiones no se detectan anomalías visuales y se cree que se debe a que la hipopigmentación que presentan no es suficiente para alterar el desarrollo.<sup>3</sup> Puesto que TYRP1 es necesario para sintetizar la eumelanina (marrón-

negro) pero no la feomelanina (rojizo), el fenotipo en el AOC3 va a ser una forma leve de AOC, en el que los individuos afectados van a presentar una pigmentación rojiza a partir de la feomelanina.<sup>12</sup>



**Figura 16.** Mujer con albinismo oculocutáneo tipo 3.

<http://www.youthvillage.co.za/2014/07/know-albinism/>

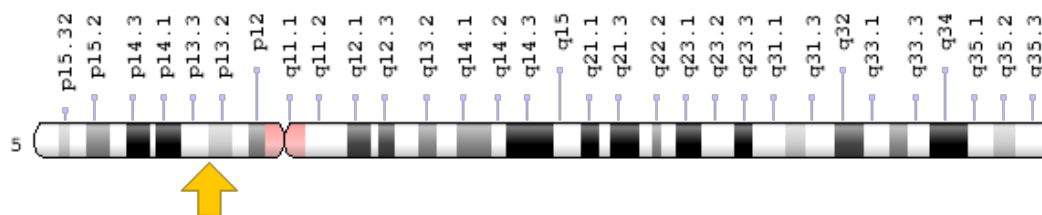
#### **II.d. Albinismo oculocutáneo tipo 4 (AOC4)**

Al igual que el resto de AOC es una condición autosómica recesiva. Su prevalencia a nivel mundial se estima en 1 caso cada 100000 habitantes (1:100000), sin embargo, en Japón se considera responsable del 24% de los casos de AOC.<sup>3,7,8</sup> Esta forma de albinismo también se ha descrito en Alemania, Dinamarca, Turquía, Marruecos, China y Corea.<sup>3</sup> Inicialmente se describió en una persona de origen turco.<sup>12</sup>

Es un subtipo de albinismo menos frecuente que el AOC2 (17% respecto a un 30% a nivel mundial), pero mucho más que el AOC3 (que se trata del AOC menos frecuente con tan solo un 3% a nivel mundial).<sup>8</sup> Sin embargo, su prevalencia en Japón es mayor que la del AOC2, siendo el segundo tipo de albinismo más frecuente en esta población.<sup>12</sup>

El único gen conocido relacionado con el AOC4 es el SLC45A2 (previamente conocido como MATP o AIM1). Se localiza en el brazo corto del cromosoma cinco (5p13.3: cromosoma 5, brazo corto, región 1, banda 3, sub-banda 3). Está integrado por 7 exones que se expanden a lo largo de 40 kb de ADN.<sup>3,12,14</sup>

SLC45A2 codifica para una proteína transportadora de membrana (530 aminoácidos) que consta de 12 dominios transmembrana, cuya función no se conoce con exactitud, pero se cree que participa en el transporte de sustancias necesarias para la síntesis de la melanina al interior del melanosoma. Además, se cree que está involucrada en el procesamiento y en el transporte de la tirosinasa al interior del melanosoma, regulando su actividad controlando el pH del melanosoma.<sup>4,7,8</sup>



**Figura 17.** Localización del gen SLC45A2. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/SLC45A2#location>

El fenotipo va a ser muy parecido al del AOC2, puesto que hay una predominancia de la feomelanina. Clínicamente van a ser prácticamente indistinguibles, por lo que sería necesario el diagnóstico molecular para diferenciar una forma de otra. Aprovechamos para recordar que los AOC 2, 3 y 4 son considerados formas más leves de albinismo, a diferencia del tipo 1, que es el subtipo más severo.

El albinismo oculocutáneo tipo 4 se caracteriza por una hipopigmentación de la piel y del pelo junto con los hallazgos oftalmológicos comunes a todos los tipos de albinismo. La agudeza visual va a permanecer estable, al igual que en el resto de AOC, a partir de la infancia temprana.

El grado de pigmentación de la piel en este tipo de AOC va a ser muy variable, pudiendo ser mínima o por el contrario prácticamente normal (desde color crema a ligeramente bronceado).

Los recién nacidos con AOC4 van a tener una pigmentación del pelo que puede variar de un color blanco-plateado a un amarillo claro, pero nunca va a ser blanco como en el AOC1A. Si bien, el pelo puede oscurecerse con el paso del tiempo, los cambios que se produzcan desde la infancia a la edad adulta no van a ser muy relevantes (blanco-plateado, amarillo claro o castaño muy claro).<sup>3,12,14</sup>

El color de los iris va a variar desde el azul a marrón claro, pasando por el color avellana.

La agudeza visual de estos albinos se sitúa en el rango de 20/30 a 20/400, siendo lo más frecuente que se encuentre entre 20/100 a 20/200.<sup>3,14</sup>



**Figura 18.** Coloraciones posibles del iris en pacientes con AOC4.

<http://yannklimentidis.blogspot.com/2007/11/oca2-and-eye-color.html>

El diagnóstico de este tipo de albinismo se produce durante el primer año de vida, al igual que en el resto de AOC, que, tras una sospecha por el pediatra, debe confirmar el diagnóstico un dermatólogo.

En el caso del AOC4, al tratarse de una entidad cuyas diferencias fenotípicas en relación al resto de AOC, en especial el AOC2, e incluso con el AO (Albinismo Ocular, debido a su gran variabilidad en el grado de pigmentación) son mínimas, su diagnóstico requiere pruebas de diagnóstico genético molecular en las que detectamos dos variantes alélicas patológicas para el gen SLC45A2.<sup>14</sup> Los más usados son:

- Paneles multigen: en los que se selecciona un conjunto de genes. Pueden utilizarse los que ofrecen las empresas del sector o diseñar uno original incorporando los genes seleccionados.
- Pruebas genómicas integrales: permiten establecer diagnósticos que no se habían considerado previamente, a diferencia de los paneles multigen. A diferencia de los anteriores, en los que solo se secuencian una serie de genes de interés, en esta modalidad tenemos la posibilidad de realizar una secuenciación tanto del exoma, como del genoma.<sup>14</sup>

La secuenciación del exoma permite analizar todas las regiones codificantes del genoma, lo que posibilita identificar mutaciones en otros genes que generan una clínica similar a la de la patología de nuestra sospecha.

Por otro lado, la secuenciación del genoma (mucho más costosa que la del exoma) secuencian tanto las regiones codificantes como las no codificantes del genoma.

La utilidad diagnóstica de ambos métodos es de aproximadamente de un 20-30%, por lo que se suele utilizar la secuenciación del exoma, por una mejor relación coste-beneficio.

- Se han identificado al menos 78 variantes patológicas de SLC45A2, la mayoría de ellas son mutaciones missense, aunque también se han demostrado deleciones o cambios de bases.<sup>8,14</sup>
- La variante patológica que con mayor frecuencia se ve representada en la población japonesa (39%) es la mutación missense p.Asp157Asn.<sup>14</sup>
- La mayoría de los individuos, al igual que en el resto de AOCs, son heterocigotos compuestos.

#### Clínica:

El rango de fenotipos posibles en el AOC4 es muy amplio. La pigmentación cutánea puede variar de mínima hasta prácticamente normal. La pigmentación del iris y de la retina también es muy variable, sin embargo, dentro del AOC4 no se distinguen subtipos.

#### Clínica oftalmológica:

- Nistagmo: aprovechamos para recalcar lo mencionado al respecto en otros tipos de albinismo. Se trata de un nistagmo alternante, que prácticamente todos los albinos van a presentar a lo largo de sus vidas y que, por lo general, se desarrolla entre los 3 y los 4 meses de vida, aunque hay casos en los que desde el nacimiento está presente. Amplio y rápido durante los primeros años de vida, para después ralentizarse y disminuir en amplitud. El hecho de que los recién nacidos no lo presenten, retrasa la sospecha diagnóstica, que se establece en la revisión de los 2-4 meses, aunque previamente los padres pueden haber consultado porque notan que no presta adecuada atención visual o que la

mirada se desvía. Son factores agravantes el insomnio, cansancio, situaciones de estrés o con alto contenido emocional. Entre los factores que lo alivian, fundamentalmente el descanso adecuado.

- Iris: la pigmentación varía de azul a marrón, pudiendo aumentar con el paso de los años, aunque el cambio entre la infancia y la edad adulta no suele ser muy significativo.<sup>3,10,14</sup>
- Agudeza visual: al igual que el resto de los albinos, debido a las alteraciones oftalmológicas que presentan, tienen una agudeza visual disminuida, que se sitúa en el rango 20/30 – 20/400, siendo lo más frecuente 20/100 – 20/200.<sup>3,14</sup> La visión de estas personas va a permanecer estable desde el final de la infancia o adolescencia, y los cambios que aparecen en etapas más avanzadas de la vida no están relacionados con el propio albinismo.

#### Clínica dermatológica:

- Pelo: la pigmentación del pelo en los recién nacidos puede variar de un tono blanco-plateado a uno amarillo claro. Al igual que el iris, puede aumentar su pigmentación con el paso de los años, aunque la diferencia entre la infancia y la edad adulta no es muy importante.
- Piel: como ya hemos mencionado previamente, el color de la piel puede variar desde crema hasta prácticamente una pigmentación normal. En numerosas ocasiones, éste va ligado a la pigmentación del pelo, de modo que aquellas personas con AOC4 con un pelo claro (rubio o amarillento) tenderán a una pigmentación cutánea cremosa, mientras que aquellas con cabello más oscuro, tenderán hacia una pigmentación próxima a la normalidad. La pigmentación en este tipo de albinismo suele deberse principalmente a la feomelanina amarilla más que a la eumelanina.<sup>3,14</sup>
- El riesgo de cáncer de piel, al igual que en el resto de AOC, se ve incrementado. Fundamentalmente hay más riesgo de carcinoma de células escamosas y de células basales. Sin embargo, en este tipo de AOC, también se ve incrementado el riesgo de melanoma en comparación con la población normal.<sup>14</sup>
- Además del riesgo incrementado de neoplasias cutáneas, con la exposición solar desarrollan lesiones pre-malignas, paquidermia...



**Figura 19.** Imagen de dos niños con albinismo oculocutáneo tipo 4.

[http://www.user.cnb.csic.es/~albino/7jornada/Introduccion\\_albinismo\\_LluísMontoliu\\_Huelva2013.pdf](http://www.user.cnb.csic.es/~albino/7jornada/Introduccion_albinismo_LluísMontoliu_Huelva2013.pdf)

### III. ALBINISMO OCULAR

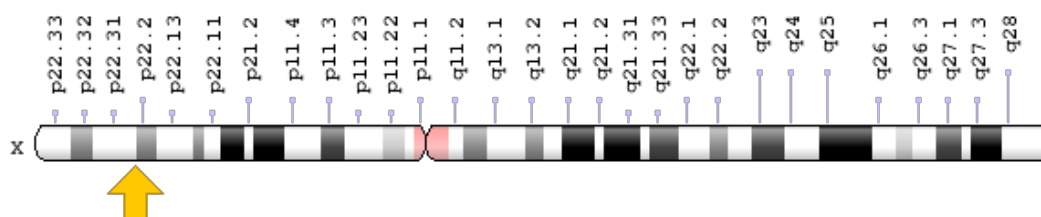
El albinismo ocular (AO) se caracteriza por ser una enfermedad congénita con una herencia ligada al cromosoma X (se trata de la primera diferencia con respecto al AOC cuya herencia recordemos era autosómica recesiva).

Se estima una prevalencia de 1:50000 (en EEUU) y de 1:60000 en la cohorte danesa.<sup>3,15,16</sup>

#### III.a. Etiopatogenia

El gen afecto es el GPR143 (anteriormente conocido como AO1), que se localiza en el cromosoma X (Xp22.3: cromosoma X, brazo corto, región 2, banda 2, sub-banda 3). Se han identificado más de 115 mutaciones patológicas en este gen debido a mutaciones missense, deleciones, sustituciones, inserciones... Se extiende a lo largo de 40 kb de ADN.<sup>3,5,11,12,15,16</sup>

Este gen codifica para un receptor acoplado a una proteína G (GPCR 143) que se expresa exclusivamente en el epitelio pigmentario de la retina y del iris y en los melanocitos de la piel.



**Figura 19.** Localización del gen GPR143. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/GPR143#location>

A diferencia de otros receptores acoplados a proteínas G, que se localizan en la membrana plasmática, la proteína GPCR 143 se dispone en membranas de organelas como lisosomas y melanosomas.

Su mutación provoca una alteración en la síntesis de los melanosomas, dándoles un aspecto macrosómico. Son macromelanosomas que pueden identificarse en biopsias cutáneas (a diferencia de los AOCs, en los que los melanocitos tienen una estructura normal).<sup>3,15,16</sup>

El ligando de esta proteína G se cree que es la L-DOPA,<sup>11</sup> hecho que apoya los experimentos llevados a cabo por Montoliu et al. en ratones transgénicos, en los que consideran que el principal responsable de los defectos visuales es el déficit de L-DOPA (el metabolito intermediario) en vez de un déficit del producto final, la melanina.



La segunda gran diferencia con respecto al AOC es que la hipo-pigmentación afecta fundamentalmente al ojo, preservando una pigmentación cutánea normal (aunque puede llegar a ser algo menor en comparación con la del resto de familiares).

Los hallazgos oftalmológicos van a ser los comunes a todos los tipos de albinismo, entre los que destacamos: nistagmo, estrabismo, fotofobia o foto-disforia y la hipoplasia de la fovea. La agudeza visual como consecuencia va a verse alterada, situándose en el rango de 20/100 – 20/200.<sup>3,15</sup> El característico fallo en la decusación de las fibras ópticas a nivel del quiasma también va a producirse en este tipo de albinismo. El AO se trata de una entidad que no es progresiva, por lo que la visión va a permanecer estable con el paso del tiempo, pudiendo mejorar ligeramente al principio de la adolescencia, pero que no evoluciona en la edad adulta. Por tanto, los cambios relacionados con la agudeza visual que aparezcan a edades más tardías no estarán relacionados con esta condición.<sup>3,15</sup>

Las mujeres en pocas ocasiones van a estar afectas, siendo en la mayoría de los casos portadoras. Pueden padecerlo en situaciones de inactivación del otro cromosoma X, por monosomía parcial del cromosoma X o por una mutación homocigota para el GPR143.<sup>3,6,15,16</sup>

Raramente desarrollan nistagmo o disminución de la agudeza visual. Sin embargo, como el 90% de las mujeres portadoras presentan inactivación del cromosoma X, tienen un mosaicismo pigmentario en la retina, lo que nos facilita realizar el diagnóstico en los varones infantes. Además, algunas de estas mujeres portadoras pueden presentar regiones o parches hipo-pigmentados en la piel, que no alcanzan el mismo nivel de bronceado que el resto tras la exposición solar.<sup>3,6,12,15,16</sup>

Sin embargo, a parte de esta forma de albinismo ocular, ligada al cromosoma X, también se ha descrito una variante de albinismo ocular con herencia autosómica recesiva (AROA en inglés). Este grupo se caracteriza por los hallazgos oftalmológicos típicos del albinismo (nistagmo, estrabismo, fotofobia, disminución de la agudeza visual...) en ausencia o con una afección mínima de la pigmentación cutánea y del pelo.

En ocasiones se considera a AROA como una forma leve de albinismo oculocutáneo, puesto que asocia mutaciones en los genes TYR (AOC1) y P (AOC2). La mayoría de las veces asocian mutaciones en TYR, siendo heterocigotos compuestos, con múltiples mutaciones patológicas para AOC1 en uno de los alelos, siendo el otro polimórfico.<sup>17</sup>

### **III.b. Diagnóstico y Clínica**

El diagnóstico del AO vamos a establecerlo a partir de la identificación de las alteraciones oftalmológicas junto con una historia familiar de herencia de AO ligado a X (es decir, que haya varones con AO diagnosticado por parte materna) o sospecha de madre portadora, tras lo cual se demostrará mediante diagnóstico molecular una forma patológica del gen GPR143, o si no es posible llevarlo a cabo, se demostrará la presencia de macromelanosomas mediante una biopsia cutánea.<sup>3,12,15</sup>



A continuación, vamos a describir los hallazgos que nos hacen sospechar el diagnóstico de esta entidad, y vamos a utilizarlos a su vez para describir el fenotipo de estas personas para evitar repetirlo en otro apartado posteriormente.

#### Clínica oftalmológica:

- Nistagmo infantil: al igual que en el resto de formas de albinismo, va a estar presente en prácticamente la totalidad de los individuos afectados. Por lo general se desarrolla entre los tres y los cuatro meses de vida. Sin embargo, antes de que aparezca se pueden identificar datos que son indicativos de una alteración o un retraso en la maduración visual como una pobre capacidad de fijación de la mirada y un escaso contacto visual.

El nistagmo con el paso del tiempo puede mejorar, disminuyendo en amplitud y velocidad, pero es muy raro que desaparezca por completo.

Además, se ha descrito una posición de la cabeza, de la mirada, conocida como punto nulo, en la cual se minimiza el nistagmo por lo que estas personas suelen adoptarla.

- Fotofobia: se trata de una hipersensibilidad a la luz, que cuando es extrema, se conoce como fotodisforia. Se trata de un síntoma muy frecuente, pero a la vez, interindividualmente es muy variable en intensidad, pudiendo resultar en el síntoma más incapacitante.
- Errores refractivos: son muy comunes miopía, hipermetropía y astigmatismo.
- Estrabismo: desviación del alineamiento de un ojo con respecto al otro, lo que impide una fijación bifoveolar, lo que va a alterar la percepción de profundidad (estereopsis).<sup>15</sup>
- Disminución o ausencia de la función binocular como resultado de las alteraciones en la decusación de las fibras ópticas a nivel del quiasma.
- Hipopigmentación de iris: la hipopigmentación del iris tiene como consecuencia la transluminiscencia del mismo. Ésta se va a explorar con la lámpara de Slit (en la que con un haz de luz se ilumina a través de la pupila) o en un cuarto a oscuras haciendo incidir a través de la conjuntiva bulbar un haz de luz. En condiciones normales, la luz solo es reflejada a través de la pupila gracias al epitelio pigmentario del iris, sin embargo, en el caso del albinismo: la hipopigmentación de esta capa permite que la luz reflejada atraviese el iris.<sup>6,15,16</sup>
- Hipopigmentación del epitelio pigmentario de la retina: va a permitir la visualización de los vasos coroideos. Suele ser más marcada en la periferia del fondo del ojo.



**Figura 20.** Niño con albinismo ocular. Destaca la hipopigmentación del iris en presencia de una pigmentación cutánea y del pelo normal. <https://healthcop.org/ocular-albinism/>

- Hipoplasia de la fovea: cursa con una disminución o ausencia de la mancha foveal, junto con un reflejo foveal abolido. Los vasos retinianos pueden extenderse por la fovea que, en condiciones normales, es avascular. La tomografía de coherencia óptica permite detectar este adelgazamiento de la retina. Algunos varones afectados de AO pueden presentar este hallazgo como único signo.<sup>3,15</sup>
- Disminución de la agudeza visual: por lo general mejora hasta el final de la adolescencia, etapa a partir de la cual permanece estable y los cambios que se producen en la edad adulta no están relacionado con el albinismo. Se sitúa entre 20/40 y 20/200.<sup>3,15</sup>
- Alteración en la decusación de las fibras ópticas a nivel del quiasma. Se produce un excesivo cruzamiento de las fibras retículo-estriadas a nivel del quiasma. Como hemos mencionado a lo largo del trabajo, se demuestra mediante la realización de potenciales evocados visuales. Un estímulo visual que se recibe por uno de los ojos va a percibirse de forma casi exclusiva por el hemisferio contralateral.

#### Hallazgos dermatológicos:

- Hipopigmentación de la piel y del pelo en comparación con el resto de integrantes de la misma familia.
- En familias con una pigmentación oscura, los varones afectados tienen una piel más clara que el resto.
- La presencia de manchas de hipopigmentadas en piernas y brazos es posible en varones afectados.<sup>15</sup>

## IV. SÍNDROMES ASOCIADOS

En este capítulo se presentan los tres principales síndromes asociados al albinismo.

### IV.a. Síndrome de Hermansky-Pudlak (HPS)

El Síndrome de Hermansky-Pudlak es una entidad con herencia autosómica recesiva que se caracteriza por una afectación multi-sistémica que cursa con albinismo oculocutáneo, problemas hemorrágicos (diátesis hemorrágicas) y en ocasiones inmunodeficiencia, fibrosis pulmonar intersticial y colitis granulomatosa, que evolucionan con el paso del tiempo.<sup>3,4,8,12,18,19,20</sup>

Se trata de una entidad muy rara, salvo en Puerto Rico, donde la prevalencia es de (1:1800) y donde se cree que 1 de cada 21 individuos son portadores.<sup>3,18,20,21,22</sup>

Distinguimos 10 tipos de HPS (HPS 1-10), y los genes involucrados son los siguientes:

	Gen	Cromosoma
HPS1	HPS1	10q23.1
HPS2	HPS2 (AP3B1)	5q14.1
HPS3	HPS3	3q24
HPS4	HPS4	22cen-q12.3
HPS5	HPS5	11p14
HPS6	HPS6	10q24.32
HPS7	DTNBP1	6p22.3
HPS8	BLOC1S3	19q13.32
HPS9	BLOC1S6	15q21.1
HPS10	AP3D1	19p13.3

**Tabla 3.** Subtipos de HPS.<sup>3,8,18,20</sup>

Las mutaciones en estos genes provocan defectos en el tráfico intracelular de proteínas y en la síntesis de los lisosomas y organelas relacionadas con los mismos (como pueden ser los cuerpos densos de las plaquetas o los lisosomas).<sup>18,20,21,22</sup>

Puede afectar al corazón, riñones, intestino y a los pulmones, siendo estos últimos los que asocian mayor gravedad, pudiendo darse fibrosis intersticial pulmonar (frecuente a partir de los 40-50 años). El mecanismo por el que se ven afectados estos órganos todavía no se conoce, y puede tener relación con el acúmulo de lipofucsina (una proteína lipídica) en los lisosomas de las células de las personas que padecen este síndrome.<sup>18,19,20,21</sup>

Los principales problemas médicos que asocia esta enfermedad son la fibrosis pulmonar intersticial, la colitis granulomatosa y los problemas de sangrado.

El albinismo va a cursar con una hipo-pigmentación variable de la piel, pelo y ojos junto con los hallazgos oftalmológicos característicos de todos los tipos de albinismo que se han ido comentando a lo largo del trabajo (nistagmo, fotofobia, hipo-pigmentación de la retina y del iris con transluminiscencia del mismo, cruzamiento excesivo de fibras a nivel del quiasma, hipoplasia de la fóvea y disminución de la agudeza visual). La disminución de la agudeza visual en este síndrome va a estar en el rango de 20/50 – 20/400 siendo lo más frecuente 20/200.<sup>3,12,18,21</sup>

El nistagmo en este síndrome y a diferencia de los AOC, va a estar presente en la mayoría de los individuos desde el nacimiento<sup>18</sup> (recordamos que el nistagmo en el AOC, aunque en ocasiones pudiese darse desde el nacimiento, por lo general se desarrolla entre los tres y los cuatro primeros meses de vida). El resto de características van a ser las mismas que en el AOC: dificultad para la fijación de la mirada y desviación de la misma, y variación de la velocidad y amplitud del nistagmo con el crecimiento, disminuyendo en amplitud y en frecuencia.

La pigmentación del iris suele ser azul, aunque con el paso de los años pueden ganar pigmentación volviéndose verdes, color avellana e incluso marrón claro.

El color del pelo varía de blanco a castaño, mientras que la pigmentación cutánea va desde blanco a casi normal (oliva), pero siempre con menor pigmentación si se compara con el resto de miembros de la familia.<sup>18,20</sup>



**Figura 21.** Dos pacientes con el síndrome de Hermansky-Pudlak.<sup>21</sup>

Debido a la gran variabilidad fenotípica, puede confundirse con el albinismo ocular, siendo la diátesis hemorrágica un elemento diferenciador, debida a una ausencia de cuerpos densos en las plaquetas.

Las diátesis hemorrágicas van acompañadas de una predisposición para el desarrollo de moratones, así como epistaxis (más frecuentes en la infancia), sangrados gingivales y un aumento del riesgo de hemorragias post-parto y de sangrados colónicos. Además de sangrados prolongados tras intervenciones quirúrgicas, extracciones dentarias o la menstruación.<sup>3,4,12,18,20,21,22</sup>

Algunos subtipos desarrollan inmunodeficiencia (con neutropenia y ausencia de células NK: Natural Killers) y síndrome hemofagocítico (HPS2 y HPS10).

La fibrosis pulmonar es una enfermedad restrictiva, que por lo general da síntomas a partir de la tercera o cuarta década de la vida y, una vez desarrollada, la esperanza de vida es de unos 10 años. Tan solo se ha descrito en los subtipos HPS1 y HPS4 (también en el HPS2, pero con menor frecuencia).<sup>18,19,20,21</sup>

La colitis granulomatosa se asemeja a la enfermedad de Crohn, puede ser severa en un 15% de los casos y llegar a necesitar colectomía.<sup>12,18</sup> El colon es la porción que con más frecuencia se ve afectada, aunque cualquier parte del aparato digestivo es susceptible de desarrollar la colitis. Se ha descrito fundamentalmente en los subtipos HPS1 y HPS4.<sup>18,19,20</sup>

El diagnóstico de HPS se lleva a cabo tras la sospecha clínica (AOC) y la demostración mediante microscopía electrónica de ausencia de cuerpos densos en las plaquetas.

#### **IV.b. Síndrome de Chediak-Higashi (CHS)**

Fue descrito por primera vez en el año 1943 por Beguez-Cesar, y entre 1952 y 1954 Chediak e Higashi demostraron el fallo en la distribución de la mieloperoxidasa en los gránulos de los neutrófilos de estos pacientes.<sup>23,24</sup>

La prevalencia exacta de la enfermedad se desconoce y hay menos de 500 casos publicados a nivel mundial.<sup>3,24</sup>

La edad media al diagnóstico es de 5-6 años, pero la mayoría de los pacientes fallecen antes de la primera década de vida (80%). En aquellos que sobrepasan esa edad los problemas neurológicos ya establecidos persisten o se agravan.<sup>23,24,25</sup>

Es una enfermedad rara con herencia autosómica recesiva. Se debe a mutaciones (se conocen alrededor de 40) en el gen CHS1 (LYST), que se localiza en el cromosoma 1 (1q42-q43: cromosoma 1, brazo largo, región 4, bandas 2 y 3). Codifica para una proteína reguladora del tráfico lisosomal, que participa en la síntesis, transporte y fusión de las vesículas citoplasmáticas. Las mutaciones provocan alteraciones en las vesículas citoplasmáticas que conducen a unos lisosomas grandes y no funcionales. En las citologías se identifican como gránulos coalescentes azurofílicos gigantes y se localizan principalmente en los granulocitos y en los monocitos, aunque también pueden estar presentes en células hematopoyéticas, melanocitos, astrocitos, células de Schwann y fibroblastos.<sup>3,8,23,24,25</sup>

La detección de estos gránulos citoplasmáticos gigantes, sobre todo en los granulocitos en sangre periférica o en la médula ósea es la base del diagnóstico de este síndrome, que debe apoyarse con la detección de variantes patológicas del gen CHS1 por diagnóstico genético molecular.<sup>25</sup>

Se caracteriza por el albinismo oculocutáneo, las infecciones bacterianas de repetición, alteraciones de la coagulación (predisposición para el desarrollo de hematomas y diátesis hemorrágicas) y deterioro neurológico en fases más avanzadas (neuropatía

central y periférica, pérdida de sensibilidad, debilidad muscular, parkinsonismo, ataxia cerebelosa y alteraciones cognitivas).<sup>3,4,12,23,24,25</sup>

Las infecciones van a ser sobre todo de piel y de tracto respiratorio, siendo los microorganismos más frecuentes el *Staphylococcus aureus* y los *Streptococcus* beta hemolíticos. En un segundo lugar en frecuencia encontraríamos microorganismos Gram -, *Candida* y *Aspergillus*.<sup>24,25</sup>

Esta predisposición a las infecciones se debe a déficits en la función de las células T-citotóxicas y Natural Killers y a defectos en la quimiotaxis granulocítica y de la actividad bactericida.

El albinismo oculocutáneo que presentan estos pacientes se caracteriza por una hipopigmentación de la piel, el pelo y de los ojos que va a ser muy variable, desde prácticamente ausente a una casi normal. Las formas clásicas de este síndrome cursan con una pigmentación plateada, metálica del cabello. Los hallazgos oftalmológicos van a ser los comunes al resto de formas de albinismo: hipo-pigmentación de iris y de retina, nistagmo, hipoplasia de fovea, disminución de la agudeza visual, etc.<sup>3,23,24,25</sup>

Un 85% de los CHS, desarrollan lo que se conoce como fase acelerada de la enfermedad, que tiene muy mal pronóstico y que cursa con fiebre, pancitopenia, hemofagocitosis e infiltración linfohistiocítica de los distintos órganos (hígado, bazo, ganglios linfáticos y médula ósea) dando lugar a hepatomegalia, esplenomegalia y linfadenopatías, con alteraciones neurológicas. Todo ello conduce a una disfunción multiorgánica.<sup>12,23,24,25</sup>

Inicialmente se pensó que era resultado de un linfoma maligno, pero ahora se sabe que es secundario a una linfohistiocitosis hemofagocítica.

El síndrome hemofagocítico se debe a una estimulación anómala de los macrófagos en la médula ósea y en los órganos linfoides, que tiene como resultado la fagocitosis de las células sanguíneas y producción de citoquinas pro-inflamatorias.

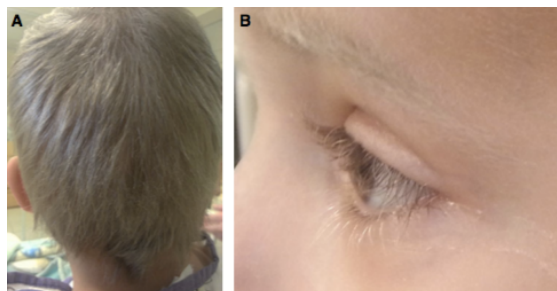
Esta fase puede aparecer en cualquier momento independientemente del tiempo de evolución, tiene muy mal pronóstico y es la principal causa de mortalidad de estos pacientes.

Las formas de CHS debidas a deleciones en LYST suelen presentarse en fase acelerada en edades muy tempranas, mientras que aquellos CHS debidos a mutaciones missense tienen mejor pronóstico y no suelen desarrollar la fase acelerada ni complicaciones neurológicas.<sup>24</sup>

El único tratamiento curativo de las alteraciones hematológicas y de la inmunodeficiencia es el trasplante alogénico de células hematopoyéticas. Sin embargo, no previene las alteraciones neurológicas, que se agravan con el paso del tiempo. Para llevarse a cabo debe demostrarse que no se ha desarrollado la fase acelerada o bien, que está en remisión de la misma.<sup>23,24,25</sup>

#### IV.c. Síndrome de Griscelli-Prunieras (GS)

El Síndrome de Griscelli-Prunieras, al igual que los anteriores, es una enfermedad rara que presenta una herencia autosómica recesiva. Se caracteriza por presentar un albinismo oculocutáneo parcial, que además de cursar con hipo-pigmentación (piel y pelo, que además acumula grandes cantidades de pigmento en la raíz y tallo del pelo) asocia déficit inmune o déficits neurológicos.<sup>4,26,27</sup>



**Figura 22.** Niño con síndrome de Griscelli-Prunieras. Acúmulo de pigmento en la raíz del pelo.<sup>27</sup>

La hipopigmentación de la piel es leve y el pelo suele ser plateado o grisáceo. A diferencia de los anteriores, la función plaquetaria es normal.

Hay tres tipos de síndrome de Griscelli, en función de las características clínicas, genéticas y moleculares que presentan<sup>26,27</sup>:

- Síndrome Griscelli tipo 1 (GS1): se caracteriza por una afectación neurológica severa. Se debe a mutaciones en el gen MYO5A. Este gen se localiza en el cromosoma 15 (15q21: cromosoma 15, brazo largo, región 2, banda 1). Codifica para la miosina Va. Regula el transporte de la miosina a los melanocitos y a las neuronas. El déficit neurológico se debe a este depósito anómalo de melanina en las neuronas y en la RM se evidencia atrofia cerebelar congénita.
- Síndrome de Griscelli tipo 2 (GS2): se caracteriza por una inmunodeficiencia y linfocitopenia. Se debe a mutaciones en el gen RAB27A. Al igual que el anterior también se localiza en el cromosoma 15 (15q21) y codifica para una GTPasa que va a participar en el transporte de melanina desde los melanocitos a los queratinocitos y además, interviene en la degranulación citotóxica de los linfocitos NK. Resultado de la mutación, las personas que presentan este síndrome van a tener defectos en la función citotóxica de los NK y en la hipersensibilidad retardada, por lo que asocian infecciones de repetición y síndrome hemofagocítico. Este síndrome fagocítico puede asociar manifestaciones neurológicas, que a diferencia de las del tipo 1, van a ser reversibles.
- Síndrome de Griscelli tipo 3 (GS3): cursa con albinismo parcial (hipopigmentación y pelo plateado) y no asocia las alteraciones neurológicas ni inmunes, a diferencia de los anteriores. Se trata de la forma más benigna del síndrome de Griscelli. Se debe a mutaciones en el gen MLPH. Se localiza en el cromosoma 2 (2q37.3: cromosoma 2, brazo largo, región 3, banda 7, sub-banda 3). Codifica para la melanofilina. La mutación provoca una alteración en la interacción entre

Rab27A y la melanofilina, lo que impide un correcto anclaje de los melanosomas al citoesqueleto de actina, para el transporte a la superficie del melanocito.

Las tres proteínas codificadas por los genes afectados en este síndrome, forman un complejo que permite el transporte de los melanosomas a la superficie de los melanocitos, por lo que alteraciones en cualquiera de estos tres componentes van a resultar en un secuestro de los melanosomas en el interior de los melanocitos, lo que provoca la hipopigmentación característica del síndrome de Griscelli-Prunieras.<sup>26,27</sup>

La media de edad al diagnóstico varía en función del subtipo: el diagnóstico del SG es precoz debido a las alteraciones neurológicas, el del tipo 2 suele diagnosticarse en torno a los 16-18 meses, mientras que el del tipo 3, que puede estar infra-diagnosticado, suele hacerse a lo largo de la infancia (sobre todo en la edad escolar).<sup>27</sup>



## V. TERAPIA ACTUAL

El albinismo es una condición genética no curable y las medidas a tomar están destinadas a un alivio sintomático, mejora de la calidad de vida y una serie de medidas preventivas principalmente para tratar de evitar el desarrollo de lesiones pre-malignas y de neoplasias cutáneas.

Además, va a ser muy importante el consejo genético, así como el apoyo tanto social como psicológico en estas personas, siendo fundamental la labor que llevan a cabo las distintas asociaciones de albinos, de las cuales hablaremos brevemente en un apartado posterior.

Por ello, distintos profesionales van a asistir a los albinos, dentro de un abordaje multidisciplinar: pediatras (que van a ser los primeros en sospecharlo), oftalmólogos y dermatólogos y, además, dentro de las asociaciones de pacientes y familiares suele haber psicólogos y asistentes sociales que van a contribuir a un mayor conocimiento de esta condición tanto del propio individuo como de los familiares, aconsejándoles en medidas preventivas y proporcionando ayuda psicológica.

El AOC y los síndromes asociados, presentan una herencia autosómica recesiva, por lo que los padres de una persona con esta condición han de ser portadores obligados, y el riesgo de que un nuevo hijo lo desarrolle es por tanto de un 25%. La descendencia de un individuo afecto es obligatoriamente portadora (heterocigotos) y serán asintomáticos. Además, los hermanos sanos de un albino tienen un riesgo de un 67% de ser portadores.<sup>3,4,12,13</sup>

Desde el punto de vista de la planificación familiar, el momento idóneo para realizar el consejo genético es antes del embarazo y pueden beneficiarse de él individuos afectos, portadores o que exista riesgo de que lo sean.<sup>12,13,14</sup>

La detección de portadores y el diagnóstico genético prenatal son posibles cuando las mutaciones responsables han sido identificadas previamente.<sup>12,13</sup> Las muestras se obtienen de las vellosidades coriónicas entre las semanas 10 y 12 de gestación, o por medio de una amniocentesis.<sup>4,7</sup>

En un principio, también podría realizarse diagnóstico preimplantacional mediante el uso de técnicas de diagnóstico genético molecular.

Una vez se ha diagnosticado, se pueden recomendar las siguientes medidas para determinar el grado de afectación:

- Una visita al dermatólogo para realizar una evaluación completa del grado de pigmentación tanto cutánea como del pelo, incluyendo cabello, cejas, pestañas y vello corporal. Además, servirá para aconsejar y dar una serie de directrices a la familia del infante sobre las medidas que deben adoptar con respecto a la exposición solar.
- Una revisión/ exploración oftalmológica completa.

- Consejo genético: en el que se va a tratar en qué consiste y a qué se debe esta condición, el modo de transmisión a la descendencia y su riesgo de recurrencia. Además, se determinará el genotipo responsable, puesto que es necesario para el consejo genético y el diagnóstico prenatal.

A continuación, vamos a hablar sobre el tratamiento de las principales manifestaciones del albinismo, dividiéndolo en el tratamiento oftalmológico y el dermatológico.

### **V.a. Tratamiento Oftalmológico**

Como hemos mencionado a lo largo de este trabajo, las alteraciones oftalmológicas van a ser las más limitantes, las que presentan una mayor repercusión en la vida de estas personas.

La disminución de la agudeza visual va a manejarse con distintas aproximaciones:

- Corrección de los errores de refracción (miopía, hipermetropía, astigmatismo), que son muy comunes en el albinismo mediante el uso de gafas o de lentes de contacto.<sup>3,4,7,12,13,14</sup>

Debe tratarse de la forma más precoz posible (por lo general entre los 4 y los 6 meses) puesto que va a permitir optimizar la visión en estos individuos.

Debemos recalcar que, a pesar de un adecuado tratamiento, la agudeza visual de estas personas nunca va a llegar a ser normal. Sin embargo, puede llegar a mejorar poco a poco hasta la adolescencia, y una vez ya en la edad adulta, permanece estable. Los deterioros que puedan sufrir no van a deberse al propio albinismo.

Prescripción de gafas en niños con albinismo: por lo general<sup>6</sup>

- Niños de 6 meses a 2 años: Miopía: >3,5 D, Hipermetropía y Astigmatismo: >3,0 D.
- Niños mayores de 2 años: Miopía: >2,5 D, Hipermetropía y Astigmatismo: >2,0 D.



**Figura 23.** Necesidad del uso de lentes para corregir los errores de refracción. En el niño se evidencia estrabismo. <https://albinism01.weebly.com/treatment.html>

- El nistagmo en el albinismo es generalmente de tipo pendular y disminuye con el tiempo en frecuencia y amplitud. También hemos comentado a lo largo del trabajo que situaciones tales como el estrés, la enfermedad o el cansancio lo empeoran, mientras que un buen descanso y el hecho de encontrarse bien van a mejorarlo.

Como ya sabemos, en ocasiones adoptan posturas anómalas en busca del punto nulo, en el cual la agudeza visual mejora. En estos casos, pueden beneficiarse de una cirugía de la musculatura extra-ocular, con el objetivo de modificar el punto nulo, acercándolo a una posición más fisiológica.<sup>3,6,12,13</sup>

El uso de gafas prismáticas también puede ayudar a disminuir el nistagmo y la adopción de una postura anómala con la cabeza.<sup>3,4,12,15</sup>

- Estrabismo: puede considerarse una intervención quirúrgica tanto por motivos funcionales (mejora la visión periférica) como por motivos estéticos. En el caso del estrabismo es importante tapar el ojo dominante con un parche, forzando el uso del otro, para evitar el desarrollo de ambliopía.<sup>3,4,12,15</sup> Sin embargo, la ambliopía como consecuencia del estrabismo en albinos no es frecuente.
- El uso de gafas oscuras o fotocromáticas (estas últimas se oscurecen con la exposición a luces brillantes) pueden contribuir a disminuir, o a sobrellevar la fotofobia. Sin embargo, muchos no las usan debido a que disminuyen la agudeza visual debido a la tinción del cristal.<sup>3,12,13,14,15</sup>
- El uso de viseras, sombreros o gorros con visera es recomendable puesto que contribuyen a disminuir la fotofobia y además ofrecen una protección frente a la exposición solar.

Los centros educativos deben contribuir para mejorar la calidad asistencial de estos alumnos mediante el uso de pizarras y materiales con alto contraste, libros de texto con una tipografía grande, ordenadores especiales... Además, es recomendable que se sitúen en las primeras filas de la del aula frente a la pizarra o el uso de lupas, telescopios... Estos últimos, si se considera necesario, pueden ir incorporados en las gafas, utilizando lo que se conoce como lentes biópticas, que van a permitir usar el telescopio para distancias largas y la lente para otras más cortas.<sup>3,12,13,15</sup>



**Figura 24.** Niño con AOC. En esta imagen vemos una de las medidas que se deben adoptar para mejorar la calidad de vida y asistencial de esas personas, como es el uso de materiales con alto contraste.

[http://wwwuser.cnb.csic.es/~albino/7jornada/Introduccion\\_albinismo\\_LluísMontoliu\\_Huelva2013.pdf](http://wwwuser.cnb.csic.es/~albino/7jornada/Introduccion_albinismo_LluísMontoliu_Huelva2013.pdf)

### **V.b. Tratamiento Dermatológico**

Como consecuencia de la hipopigmentación cutánea, que las hace muy susceptibles a la radiación ultravioleta, las personas albinas tienen una elevada predisposición para las quemaduras, desarrollo de lesiones premalignas y un riesgo mucho mayor de neoplasia cutánea.



**Figura 25.** Predisposición de personas albinas a sufrir lesiones cutáneas por exposición solar prolongada.  
[http://wwwuser.cnb.csic.es/~albino/7jornada/Introduccion\\_albinismo\\_LluisMontoliu\\_Huelva2013.pdf](http://wwwuser.cnb.csic.es/~albino/7jornada/Introduccion_albinismo_LluisMontoliu_Huelva2013.pdf)

El cuidado de la piel y las medidas preventivas que se van a recomendar van a depender en cierta medida del grado de pigmentación cutáneo y de su respuesta a la exposición solar (si se broncean o no y sensibilidad a la misma).

Los individuos con AOC1A, en los que hay un déficit absoluto de pigmento melánico, van a requerir protección ante cualquier exposición solar. Sin embargo, personas con una forma más leve de AOC (AOC1B, AOC2, AOC3, AOC4), AO o los síndromes asociados, si bien requieren medidas protectoras, éstas no van a ser tan estrictas como en el AOC1A.<sup>3,12,13</sup>

Una exposición solar de tan solo 5 minutos es significativa en los individuos con una mayor sensibilidad, mientras que, en formas más leves, consideraremos significativas exposiciones de hasta 30 minutos.<sup>3</sup>

Ante una exposición solar prolongada van a necesitar el uso de crema solar con factor de protección +50 (pudiendo usarse protecciones con un factor menor en función del grado de pigmentación, que va a determinar el tiempo necesario para que una exposición solar en ausencia de crema produzca una quemadura) y un protector solar labial.<sup>3,12,14</sup> El uso de ropa: viseras o sombreros con ala ancha que protegen las orejas y los laterales de la cara, camisetas de manga larga, pantalones, calcetines....



**Figura 26.** El uso de ropa de baño les permite bañarse sin alto riesgo de exposición solar perjudicial.  
[http://wwwuser.cnb.csic.es/~albino/7jornada/Introduccion\\_albinismo\\_LluisMontoliu\\_Huelva2013.pdf](http://wwwuser.cnb.csic.es/~albino/7jornada/Introduccion_albinismo_LluisMontoliu_Huelva2013.pdf)

Finalmente, se les recomienda que eviten la exposición solar prolongada, sobre todo en las horas centrales del día, puesto que aumenta considerablemente el riesgo de neoplasia (fundamentalmente carcinoma baso-celular y escamoso, siendo el melanoma infrecuente). También deben evitar la exposición a cámaras ultravioleta como las presentes en los solariums.

### **V.c. Seguimiento**

Los individuos con albinismo van a requerir un seguimiento tanto oftalmológico como dermatológico:

- Examen oftalmológico anual, con ajuste de la corrección de los errores refractivos si es necesaria y asesoramiento sobre el nistagmo, estrabismo...

La frecuencia recomendada varía según la edad:<sup>3</sup>

- 1-2 años: de dos a cuatro revisiones oftalmológicas anuales.
  - 3-6 años: de una a tres revisiones por año.
  - 6-18 años: revisión oftalmológica anual.
  - >18: al menos una revisión cada dos años.
- Revisión dermatológica: no existe un consenso sobre la frecuencia de estas revisiones, recomendándose valoraciones anuales pudiendo llegar a ser entre los seis y los veinticuatro meses. Se valorará el aspecto de la piel y su posible engrosamiento, la presencia de queratosis y se descartará una neoplasia cutánea.<sup>3,12,13,15</sup>

## VI. NUEVAS PERSPECTIVAS TERAPEÚTICAS

El concepto de albinismo como una condición genética cuyo único tratamiento es el sintomático y las medidas preventivas que se pueden adoptar podría cambiar en los próximos años debido a diferentes estudios que se están llevando a cabo en modelos animales (sobre todo roedores), lo que podría modificar considerablemente el abordaje de esta condición.

El grupo de Lluís Montoliú, que trabaja en el Centro Nacional de Biotecnología (CSIC), ha demostrado que la causa de los defectos visuales no es el déficit de melanina, sino de uno de sus precursores, la L-DOPA.<sup>10</sup> Los estudios llevados a cabo por este grupo, han demostrado que, si se administra este precursor durante el desarrollo embrionario en el momento adecuado (en roedores), no se desarrollan los defectos visuales comunes al albinismo, incluso en ausencia de pigmentación. Hay un estudio clínico en desarrollo en EE.UU. para comprobar el posible uso de L-DOPA en adultos y su posible potencial terapéutico.<sup>8,11</sup>

También se ha propuesto el uso de vectores virales adeno-asociados para proporcionar localmente la versión correcta del gen (en la retina de roedores AOC1 y AO). Esta aproximación de terapia génica podría llegar a usarse en humanos en un futuro.<sup>3,8,11</sup>

El grupo de Brooks, que desarrolla su actividad en el Instituto Nacional de Salud en Bethesda (EE.UU.) ha propuesto el uso de nitisinona, un fármaco ya comercializado para el tratamiento de pacientes con tirosinemia hereditaria tipo 1. Se basa en un efecto secundario del propio fármaco, que induce la acumulación de tirosina en la sangre, aumentando por tanto el sustrato de la tirosinasa (TYR), dando lugar a un aumento en la oxidación y, por tanto, una mayor pigmentación cutánea y ocular en los modelos animales estudiados (AOC1B). Se trata de un fármaco prometedor que va a ser utilizado en ensayos clínicos en personas albinas.<sup>3,8,11</sup>

Por último, un grupo de Fukai (Universidad de Osaka, Japón), sugiere el uso de aminoglucósidos como posible terapia en el albinismo puede ser posible debido a que permiten leer ciertas mutaciones nonsense.<sup>8,11</sup>

A parte de estas propuestas o líneas de investigación, dentro del mundo de la genética se abre la posibilidad de utilizar el método de edición genética CRISPR-Cas, que ha revolucionado la edición genómica en animales, incluyendo roedores, el pez cebra o primates.

Además, existe la posibilidad como hemos mencionado anteriormente, de realizar un diagnóstico genético preimplantacional, lo que permite la selección de embriones y utilizarlos en la reproducción asistida.

Primero hablaremos sobre el sistema CRISPR-Cas para finalmente acabar el apartado del tratamiento con un breve comentario sobre la selección de embriones.

### VI.a. Técnica de edición genética: CRISPR-Cas

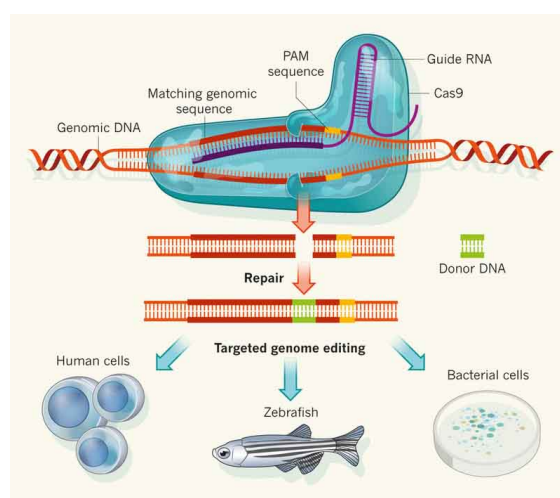
CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) es un sistema de edición genética basado en el uso de las endonucleasas Cas (CRISPR associated proteins).

Se trata de un sistema de edición genética que está revolucionando el mundo de la Biología, la Biomedicina y de la Biotecnología. Constituye la tercera generación de endonucleasas utilizadas para la edición genética.

CRISPR-Cas se basa en un sistema de defensa inmunitaria procariota, presente en *Archaea* y bacterias. CRISPR actúa como una memoria del sistema, de modo que entre las cortas secuencias de nucleótidos altamente repetidos alterna fragmentos de ADN adquiridos en infecciones previas, de modo que Cas, que actúa como efector del sistema, es capaz de reconocerlos en una nueva infección rompiendo las moléculas de ADN que son homólogas con las almacenadas por CRISPR.<sup>28</sup>

En el año 2012 los grupos investigadores de Jennifer Doudna en EEUU y el de Emmanuelle Charpentier en Suecia, convirtieron este mecanismo procariota, que había sido descubierto años atrás por el profesor de la universidad de Alicante Francisco Juan Martínez Mójica, en una herramienta para la edición genética.<sup>28,29</sup> Estos dos grupos lograron crear una guía pequeña de ARN (sgRNA o gRNA) a partir de la combinación de dos moléculas de ARN: crRNA (CRISPR RNA) y de tracrRNA (trans-activating crRNA). Esta guía de ARN está constituida por una secuencia de 20 pares de bases homóloga a la región de ADN de interés. Además, esta región deberá ir seguida en el extremo 3' de la secuencia "NGG" conocida como PAM (Protospacer Adjacent Motif) que es reconocida por la endonucleasa.<sup>28,29,30,31</sup>

También se ha visto que de todas las proteínas Cas, Cas9 es el efector final. La mejor estudiada y más utilizada es la del *Streptococcus pyogenes*. Es capaz de detectar una región de ADN homóloga a la guía (sgRNA) y provocar una rotura de la doble cadena de ADN.<sup>29,30,31,32</sup>



**Figura 27.** Esquema del mecanismo CRISPR-Cas explicado en el texto. <http://josejuancanel-jose.blogspot.com/2015/12/>



El sistema CRISPR-Cas está constituido fundamentalmente por dos elementos: la guía de ARN (con una secuencia de 20 pb de nuestro interés que indican a Cas dónde actuar) y la proteína Cas9 (es un enzima especializado en cortar el ADN).

Cas9 es el elemento constante dentro de este sistema, mientras que la guía de ARN es el elemento variable y va a ser específica para cada experimento de edición genética.

Además, puede haber un tercer elemento: un molde de una secuencia de ADN de nuestro interés, que nos va a permitir introducir un cambio, una mutación en la doble hélice cortada por Cas9. Este molde de ADN puede ser tanto una sola hebra de oligonucleótidos o una doble hélice de ADN linear o un plásmido.<sup>28,29,30,33</sup>

Hay dos mecanismos posibles para reparar la ruptura de la doble hélice provocada por Cas9 en función de la presencia o no del ADN que queramos introducir:

El primer mecanismo es el NHEJ CRISPR-Cas: non-homologous end joining: es el más frecuente y provoca inserciones, deleciones, sustituciones... Es habitual que se den mutaciones con cambio de sentido y por lo general genera genes Knock-out (inactivados).

El segundo el HDR CRISPR-Cas: homology directed repair, va a permitir introducir ADN de nuestro interés dentro del ADN a estudio. Este segundo mecanismo tiene especial interés dentro de la biomedicina y de la investigación, permite crear modelos animales con las mismas mutaciones que un determinado paciente, pudiendo estudiarlas, ver cómo le afectan, predecir su evolución, etc. En un futuro podría utilizarse para curar enfermedades genéticas modificando los genes responsables.<sup>28</sup>

Este sistema (CRISPR-Cas) es, hasta la fecha, la mejor herramienta de edición genética que poseemos. Es eficiente y fácilmente reproducible. El punto clave es que permite realizar múltiples cambios en un solo paso utilizando varias guías de ARN. Nos otorga la posibilidad de obtener genes knock-out (inactivando la región de ADN de interés) y knock-ins, deleciones, inserciones, sustituciones, inversiones...<sup>28,33,34</sup>

El principal problema que tiene este sistema es que hay un riesgo considerable de que Cas9 actúe también en otras regiones del ADN provocando mutaciones en zonas distintas a las de interés si la secuencia es similar a la de la guía. Esto se debe a que es capaz de tolerar cambios de unos pocos pares de bases especialmente si se dan en los 7 primeros nucleótidos. Por ello es de vital importancia tratar de minimizar este riesgo diseñando guías que puedan ser reconocidas lo menos posible en el resto del genoma.<sup>31,32,33,34</sup>

No podremos aplicar esta tecnología en el ser humano hasta que no sepamos cómo evitar esta acción indeseada y además sepamos cómo puede afectar a la línea germinal, cuyas mutaciones serían transmitidas a la descendencia.

Este sistema tiene la capacidad de modificar genéticamente cualquier organismo. Por tanto, las posibles utilidades son abundantes.



Ya se han creado múltiples modelos animales que están siendo utilizados para la investigación de enfermedades genéticas raras. El grupo de Lluís Montoliú ha creado ratones con AOC que reproducen las mutaciones exactas de individuos afectados, lo que permite un mejor estudio y una mayor fiabilidad, puesto que son una réplica exacta de las producidas de forma natural y no solo una inactivación, como ofrecen otras técnicas.<sup>33,34</sup>

Ya existen resultados preliminares de esta técnica aplicada a la terapia génica en la hemofilia, fibrosis quística, en la distrofia muscular de Duchenne, incluso en el cáncer o infecciones como VIH o virus de la hepatitis B.

Se ha utilizado para tratar enfermedades raras en modelos animales tales como la distrofia muscular de Duchenne, la enfermedad de Huntington, la tirosinemia hereditaria, las cataratas congénitas o la retinitis pigmentosa.

Además de modificaciones en roedores también se ha utilizado en otros modelos animales con el objetivo de obtener ganado modificado genéticamente para uso biomédico y biotecnológico: cerdos, vacas, ovejas y conejos, entre otros.

Ha conseguido reactivar ciertas aplicaciones biomédicas como el xenotransplante, al ser capaz de eliminar/inactivar todas las copias de retrovirus porcinos endógenos de su genoma.

Se está planteando la posibilidad de generar quimeras que permitan que fetos porcinos generen órganos humanos que podrían utilizarse para trasplantes.<sup>29,30,32</sup>

## **VI.b. Diagnóstico genético preimplantacional**

A continuación, realizaremos un breve comentario sobre la selección de embriones, previo diagnóstico preimplantacional, que permite seleccionar aquellos que no presentan la condición genética a estudio y así se evita que esté presente en la descendencia.

Mediante técnicas de fecundación in vitro se generan varios embriones que se cultivan hasta la etapa de blastocisto, momento en el cual son estudiados mediante la realización de una biopsia por aspirado.

El estudio se realiza mediante FISH o PCR, lo que permite diferenciar los embriones afectados de aquellos que no lo están y que van a ser los que se implanten.<sup>35</sup>

Existen una serie de requisitos indispensables según recoge el artículo 12. Diagnóstico preimplantacional de la Ley 14/2006, del 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción asistida, que recogemos a continuación:

*1. Los centros debidamente autorizados podrán practicar técnicas de diagnóstico preimplantacional para:*

*a) La detección de enfermedades hereditarias graves, de aparición precoz y no susceptibles de tratamiento curativo posnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales, con objeto de llevar a cabo la selección embrionaria de los pre-embriones no afectados para su transferencia.*

*b) La detección de otras alteraciones que puedan comprometer la viabilidad del pre-embrión.*

*La aplicación de las técnicas de diagnóstico preimplantacional en estos casos deberá comunicarse a la autoridad sanitaria correspondiente, que informará de ella a la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida.*

*2. La aplicación de técnicas de diagnóstico preimplantacional para cualquiera otra finalidad no comprendida en el apartado anterior, o cuando se pretendan practicar en combinación con la determinación de los antígenos de histocompatibilidad de los pre-embriones in vitro con fines terapéuticos para terceros, requerirá de la autorización expresa, caso a caso, de la autoridad sanitaria correspondiente, previo informe favorable de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, que deberá evaluar las características clínicas, terapéuticas y sociales de cada caso.<sup>36</sup>*

Indicaciones de Diagnóstico Genético Preimplantacional: destacamos las siguientes<sup>35,36</sup>:

- Portadores de anomalías genéticas hereditarias tales como el albinismo, lo que permite evitar transferir esta condición a la descendencia.
- Tipificación HLA para donación de células madre a terceros (bajo supervisión del Comité Nacional De Reproducción Humana Asistida).
- Cáncer familiar.
- Mujeres de edad avanzada (>38 años por el aumento del riesgo de anomalías cromosómicas asociado a gestantes en edades avanzadas).
- Dos o más abortos sin ninguna causa que los justifique (Abortos de Repetición).
- Tres o más fallos de implantación tras ciclos de FIV con microinyección intracitoplasmática (ICSI).
- Historia de aneuploidías en gestaciones previas.
- Historia previa de feto con trisomía en embarazo mediante técnicas de reproducción asistida.

## VII. ASOCIACIONES DE PACIENTES Y FAMILIARES DE ALBINOS Y SU PAPEL

Antes de pasar a las conclusiones sobre el albinismo, me gustaría reflejar el papel de las asociaciones de albinos, que es fundamental tanto en la educación de las personas afectas por esta condición y de sus familiares, como en la concienciación del resto de la sociedad.

Si bien, aunque con algunos estereotipos, es una condición genética aceptada en el mundo occidental, hay ciertas regiones en los diversos continentes en los que son gravemente perseguidos, brutalmente asesinados o utilizados como parte de rituales.

En estos países, muchos de ellos africanos, existen numerosos mitos, leyendas... sobre el albinismo entre los que se encuentran los siguientes: llevar partes corporales de albinos trae buena suerte y además pueden usarse para la preparación de pociones o de hechizos, que se debe a la falta de la capa superficial de la piel, que tanto ellos como sus madres están poseídos por espíritus diabólicos, que es contagioso a través del contacto físico o que son inferiores intelectualmente y que su capacidad funcional es inferior a la del resto de personas.<sup>37</sup>

Todos estos mitos, ideas religiosas... contribuyen a la marginación de los individuos albinos en estas regiones, donde son perseguidos, secuestrados, asesinados... Principalmente se debe a la ignorancia y a la falta de información sobre esta condición.

Además, la mayoría obtienen malos resultados en las escuelas, debido a que no se tratan los problemas oftalmológicos, por lo que la mayoría de ellos, por la falta de oportunidades junto a la marginación social que sufren, se ven obligados a trabajar al aire libre, lo que aumenta, y aún más en estas latitudes, el riesgo y la prevalencia de neoplasias cutáneas, por lo que su esperanza de vida en muchas ocasiones es baja.



**Figura 28.** Una buena educación para evitar todos los prejuicios e ideas místicas o de brujería con respecto a los albinos y a sus familias.

<http://www.bancomundial.org/es/news/feature/2015/08/05/under-the-same-sun-the-struggle-for-social-inclusion-of-people-with-albinism>

Por todo ello es necesario que las organizaciones y los distintos gobiernos no solo locales, sino a nivel mundial, contribuyan a una mayor educación en estas regiones, junto con medidas que favorezcan un mayor conocimiento del albinismo, se eviten los matrimonios con consanguineidad, se aporten medios para el seguimiento

oftalmológico y dermatológico, y, sobre todo, se acabe con los grupos que persiguen a este colectivo y puedan vivir sin miedo.

Hoy en día ya han empezado a ponerse en marcha estas campañas, pero se requiere más tiempo y un esfuerzo colectivo para que se logren los objetivos.

En nuestro país, tenemos la organización ALBA (Asociación de Ayuda a Personas con Albinismo) que entre sus funciones se encuentran<sup>38</sup>:

- Actúa como un grupo de apoyo para las personas albinas y sus familiares: concienciación y educación sobre esta condición. Además, informa sobre los especialistas a los que deben acudir, así como qué ayudas pueden solicitar.
- También ofrece apoyo psicológico tanto a los albinos como a sus familiares y ofrecen participar dentro de reuniones grupales en las que se comparten las distintas experiencias.
- Otra de las acciones que lleva a cabo esta asociación es la de contribuir a un mejor conocimiento sobre el albinismo de la sociedad por medio de charlas, conferencias y diversas campañas. Lo que pretenden es desestigmatizar esta condición y que se conozcan no solo las implicaciones dermatológicas que todo el mundo asocia al albinismo, sino que también las oftalmológicas y psicológicas que conlleva.
- Trabaja para sensibilizar al personal sanitario sobre la importancia de la detección precoz del albinismo y la necesidad de la creación de protocolos de intervención para adoptar las medidas adecuadas, especialmente las oftalmológicas.

## CONCLUSIONES

- El albinismo es una condición genética relativamente frecuente a nivel mundial. Distinguimos varios tipos, el Albinismo Oculocutáneo con sus Síndromes Asociados y el Albinismo Ocular.
- La herencia es principalmente autosómica recesiva, a excepción del ocular que está ligado al cromosoma X.
- Se caracteriza por una hipopigmentación variable de la piel, pelo y ojos.
- Sin embargo, a diferencia de la imagen que la mayoría de la sociedad tiene sobre los albinos, en la que destacan los hallazgos dermatológicos, los problemas oftalmológicos son los más limitantes y los que más alteran la funcionalidad de estas personas.
- La sospecha y diagnóstico precoces son muy importantes para adoptar las medidas necesarias lo antes posible y así evitar una mayor pérdida de la agudeza visual.
- Las consultas dermatológicas y oftalmológicas son necesarias en los primeros años de vida tanto para corregir problemas refractivos como para informar a las familias y educarlas en todas las medidas preventivas que deben adoptar, así como el seguimiento necesario.
- También es importante la ayuda psicológica tanto para el propio individuo como para los familiares, de lo que se encargan en gran medida las asociaciones de albinos, que además promueven distintas campañas de concienciación para el resto de la sociedad. Es importante promover estas campañas en las regiones en las que los albinos son perseguidos.
- Aunque hasta la fecha el tratamiento es sintomático y, se acompaña de medidas preventivas, hay esperanzas de que en un futuro las técnicas de edición genética tales como CRISPR-Cas que se están empleando en modelos animales, trasladen su actividad con éxito a seres humanos.
- Finalmente, el albinismo es una condición que puede beneficiarse del consejo genético y está incluido dentro de las posibles indicaciones del diagnóstico genético preimplantacional (DGP).

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Ferrándiz, C. Dermatología clínica. 4th. ed. Barcelona. Elsevier España S.L. 2014.
- [2] Montaudié H, Bertolotto C, Ballotti R, Passeron T. Fisiología del Sistema pigmentario. Melanogénesis, EMC – Dermatología. 2014; 48(1):1-11 [Artículo E – 98-015-A-10].
- [3] Federico JR, Krishnamurthy K. Albinism. [Updated 2018 Oct 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519018/>.
- [4] Grønskov K, Ek J, Brøndum-Nielsen K. Oculocutaneous albinism. Orphanet J Rare Dis. 2007; 2: 43. Disponible en: <http://www.OJRD.com/content/2/1/43>.
- [5] Levin AV, Stroh E. Albinism for the busy clinician. J AAPOS. 2011; 15(1): 59-66.
- [6] Summers CG. Albinism: Classification, Clinical Characteristics, and Recent Findings. [Review] Optometry and Vision Science. 2009; 86(6):659-662.
- [7] Karaman A. Oculocutaneous albinism type 1A: a case report. Dermatology Online Journal. 2008; 14(11): 13. Disponible en: <https://escholarship.org/uc/item/1w92n374>.
- [8] Kamaraj B, Purohit R. Mutational analysis of oculocutaneous albinism: a compact review. BioMed Research International [Internet]. Volume 2014, Article ID 905472, 10 pages. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/905472>.
- [9] John Hopkins University. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). #203100 Albinism, oculocutaneous, type 1A; OCA1A. [Internet]. [Consultado 3 marzo 2019]. Disponible en: <http://omim.org/entry/203100>.
- [10] Montoliu L, Grønskov K, Wei AH, Martínez-García M, Fernández A, Arveiler B, Morice-Picard F, Riazuddin S, Suzuki T, Ahmed ZM, Rosenberg T, Li W. Increasing the complexity: new genes and new types of albinism. Pigment Cell Melanoma Res. 2014; 27(1): 11-18.  
  
Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/pcmr.12167>.
- [11] Martínez-García M, Montoliu L. Albinism in Europe. J Dermatol. 2013; 40(5): 319-24. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1346-8138.12170>.
- [12] Lewis RA. Oculocutaneous Albinism Type 1. 2000 Jan 19 [updated 2013 May 16] In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301345>.
- [13] Lewis RA. Oculocutaneous Albinism Type 2. 2003 Jul 17 [updated 2012 Aug 16]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301410>

- [14] Hayashi M, Suzuki T. Oculocutaneous Albinism Type 4. 2005 Nov 17 [updated 2017 Sep 7]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301683>.
- [15] Lewis RA. Ocular Albinism, X-Linked. 2004 Mar 12 [Updated 2015 Nov 19]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, , Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors.. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1343/>.
- [16] Tsang SH, Sharma T. X-linked ocular albinism. En: Tsang SH, Sharma T, (eds.), Atlas of inherited retinal diseases, Advances in experimental medicine and Biology vol. 1085. 2018; 1085: 49-52.
- [17] Hutton SM, Spritz RA. A comprehensive genetic study of autosomal recessive ocular albinism in Caucasian patients. Investigative ophthalmology & visual science. 2008; 49(3): 868-872.
- [18] Huizing M, Malicdan MCV, Gochuico BR, et al. Hermansky-Pudlak Syndrome. 2000 Jul 24 [Updated 2017 Oct 26]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1287/>.
- [19] Botero JP, Chen D, Majerus JA, Coon, LM, He R, Warad DM, Pruthi RK, Nichols WL. Hermansky-Pudlak syndrome subtype 5 (HPS-5) novel mutation in a 65 year-old with oculocutaneous hypopigmentation and mild bleeding diathesis: The importance of recognizing a subtle phenotype. Platelets. 2018; 29(1): 91-94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/09537104.2017.1361019>.
- [20] El-Chemaly S, Young LR. Hermansky-Pudlak Syndrome. Clin Chest Med. 2016; 37(3): 505-11.
- [21] Seward SL Jr, Gahl WA. Hermansky-Pudlak syndrome: health care throughout life. Pediatrics. 2013; 132(1):153-60. doi: 10.1542/peds.2012-4003.
- [22] Saeedan MB, Mohammed SF, Mohammed TLH. Hermansky-Pudlak Syndrome: High-Resolution Computed Tomography Findings and Literature Review. Current Problems in Diagnostic Radiology, 2015; 44(4) 383-385.
- [23] Ajitkumar A, Ramphul K. Chediak Higashi Syndrome. [Updated 2019 Apr 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507881>.
- [24] I, Chabchoub I, Ayadi L, Kamoun TH, Boudawara T, Kallel CH, Hachicha M. Case Report - Chediak-Higashi syndrome presenting in accelerated phase: A case report and literature review. Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy. 2016; 9(2): 71-75.
- [25] Toro C, Nicoli ER, Malicdan MC, et al. Chediak-Higashi Syndrome. 2009 Mar 3 [Updated 2018 Jul 5]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors.

GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5188>.

[26] González-Carretero P, Noguera-Julian A, Ricart-Campos S, Fortuny-Guasch C, Martorell-Sampol L. Síndrome de Griscelli-Prunieras: a propósito de dos casos. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 70(2):164–167.

[27] Nouriel A, Zisquit J, Helfand AM, Anikster Y, Greenberger S. Griscelli Syndrome Type 3: Two New Cases and Review of the Literature. *Pediatr Dermatol*. 2015; 32(6): e245-8.

[28] Seruggia D, Montoliu L. The new CRISPR-Cas system: RNA-guided genome engineering to efficiently produce any desired genetic alteration in animals. *Transgenic Res*. 2014; 23(5): 707-16.

[29] Mojica FJM, Montoliu L. On the Origin of CRISPR-Cas Technology: From Prokaryotes to Mammals. *Trends Microbiol*. 2016; 24(10): 811-820.

[30] Fernández A, Josa S, Montoliu L. A history of genome editing in mammals. *Mamm. Genome*. 2017; 28(7-8): 237-246.

[31] Oliveros JC, Franch M, Tabas-Madrid D, San-León D, Montoliu L, Cubas P, Pazos F. Breaking-Cas-interactive design of guide RNAs for CRISPR-Cas experiments for ENSEMBL genomes. *Nucleic Acids Res*. 2016; 44(W1): W267-71.

[32] Josa S, Seruggia D, Fernández A, Montoliu L. Concepts and tools for gene editing. *Reprod Fertil Dev*. 2016; 29(1): 1-7.

[33] Harms DW, Quadros RM, Seruggia D, Ohtsuka M, Takahashi G, Montoliu L, Gurumurthy CB. Mouse Genome Editing Using the CRISPR/Cas System. *Curr Protoc Hum Genet*. 2014; 83:15.7.1-27.

[34] Seruggia D, Fernández A, Cantero M, Pelczar P, Montoliu L. Functional validation of mouse tyrosinase non-coding regulatory DNA elements by CRISPR-Cas9-mediated mutagenesis. *Nucleic Acids Res*. 2015; 43(10): 4855-67.

[35] Bustamante-Aragón A, Fernández E, Pecina A, Rueda J, Ramos C, Giménez C, Monfort S, Rubio C. DOCUMENTO DE CONSENSO. Guía de buenas prácticas en diagnóstico genético preimplantacional. *Medicina Reproductiva y Embriología Clínica*. 2016; 3(2): 104-111.

[36] Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida. BOE núm. 126, de 27/05/2006. Texto Consolidado. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/l/2006/05/26/14/con>.

[37] Cruz-Inigo AE, Ladizinski B, Sethi A. Albinism in Africa: stigma, slaughter and awareness campaigns. *Dermatol Clin*. 2011; 29(1): 79-87.

[38] Página Web de la Asociación de Ayuda a Personas con Albinismo (ALBA). Enlace: <http://www.albinismo.es>.